Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und -Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. E. Kern

ZUR SYMPTOMATOLOGIE, THERAPIE UND PROGNOSE DES PROSTATACARCINOMS ANHAND EINER DREIZEHNJAHRES-STATISTIK

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Jörg Leithe
aus Wolfenbüttel

Würzburg 1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0038

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und -Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. E. Kern

ZUR SYMPTOMATOLOGIE, THERAPIE UND PROGNOSE DES PROSTATACARCINOMS ANHAND EINER DREIZEHNJAHRES-STATISTIK

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Jörg Leithe
aus Wolfenbüttel

Würzburg 1970

Referent: Priv.-Doz. Dr.med. H.Frohmüller

Korreferent: Professor Dr.med. E.Kern

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Literaturüberblick	2
	Häufigkeit des Prostatacarcinoms	2
	Altersaufbau der Patienten	3
	Anatomie der Prostata	3
	Entstehung und Ausbreitung des Prostatacarcinoms	4
	Aetiologie	5
	Pathologie	5
	Spezielle Prostatacarcinom-Diagnostik	6
	Symptome	6
	Differentialdiagnose der Symptome	8
	Rektale Tastuntersuchung und Probebiopsie	8
	Phosphatasen	9
	Prostatacarcinommetastasen	10
	Therapie	12
	I. Curativmaßnahmen	13
	Radikaloperation der Prostata	13
	II. Palliativmaßnahmen	17
	Hormone und bilaterale Orchiektomie	17
	Bestrahlung	19
	Chirurgische Maßnahmen	20
	- Transurethrale Resektion	20
	- Kryochirurgie	21
	Komplikationen der Hormontherapie	22
	Prognose bei Hormontherapie	23
III.	Eigene Untersuchungsergebnisse	26
	Krankengut	26
	Altersaufbau	27
	Anamnese	28
	Symptome	28
	Klinikdiagnostik des Prostatacarcinoms	29
	1. Rektale Tastuntersuchung	30
	2. Probebiopsie und histologische Untersuchung	30
	3. Röntgenuntersuchung auf Metastasen	30
	4. Laboruntersuchungen	33
	Saure Phosphatase	33
	Alkalische Phosphatase	35
	Therapie	40
	Behandlungserfolge und Überlebensraten	41

Seite

IV. Diskussion der Ergebnisse 48

V. Zusammenfassung 62

VI. Literaturverzeichnis I-VI

I. EINLEITUNG

Das Prostatacarcinom hat sich in den zurückliegenden drei Jahrzehnten zu einem der interessantesten Forschungsgebiete in der Urologie entwickelt. Seither wurden die Bemühungen immer intensiver, prognostisch wirkungsvolle und damit zugleich allgemein anerkannte Behandlungsmethoden für das Prostatacarcinom zu erarbeiten.

Viele therapeutische Maßnahmen werden für das Prostatacarcinom diskutiert. Eine "Routinetherapie" gibt es bislang jedoch nicht.

Zum Teil ist dies darauf zurückzuführen, daß das Frühstadium des Prostatacarcinoms wegen seiner Beschwerdefreiheit nur selten diagnostiziert und somit der Zeitpunkt für einen radikalen Eingriff überschritten wird. Zum anderen liegt es an der Tatsache, daß die zur Zeit vornehmlich in Europa vorherrschenden Ansichten über die Therapie des Prostatacarcinoms in letzter Zeit erneut zur Diskussion gestellt wurden.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die in diesem Zusammenhang in der Literatur angeführten Untersuchungsergebnisse mit den Ergebnissen der therapeutischen Bemühungen beim Prostatacarcinom, die in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg in der Zeit von 1955 bis 1967 erzielt wurden, zu vergleichen und nötigenfalls entsprechende therapeutische Konsequenzen darzulegen.

II. LITERATURÜBERBLICK

Häufigkeit des Prostatacarcinoms

Das Prostatacarcinom ist eine Erkrankung, die sich vorwiegend im höheren Lebensalter manifestiert, und nur selten Männer befällt, die jünger als 40 Jahre sind.

WALTHARD fand 1937 an 30 von 100 nicht ausgewählten Leichen über 40 Jahren ein Prostatacarcinom. Ein Jahr später hat GAYNOR ähnliche Untersuchungen an 880 männlichen Leichen über 50 Jahren durchgeführt und in 20,7 % der Fälle ein Prostatacarcinom diagnostizieren können. FRANKS kam auf Werte von 37,6 % anhand von 178 Autopsiebefunden. EMMETT u. Mitarbeiter haben bei 24 % von 203 Leichen über 50 Jahren ein Prostatacarcinom finden können.

Klinisch steht das Prostatacarcinom bei Männern jenseits des 40. Lebensjahres in vorderster Reihe aller Krebserkrankungen. In Deutschland steht das Prostatacarcinom an dritter Stelle in der Krebstatistik und wird nur noch vom Bronchialcarcinom und vom Carcinom des Magen-Darm-Trakts übertroffen (BROSIG, NAGEL, SÖKELAND). In den Vereinigten Staaten steht der Prostatakrebs sogar an zweiter Stelle aller Krebserkrankungen des Mannes (SCHRÖDER).

Von allen Erkrankungen der Prostata selbst macht das Prostatacarcinom etwa 21 % aus. Dies geht aus Studien hervor, die an insgesamt über 12000 Patienten mit einem Prostataleiden angestellt wurden (EMMETT und Mitarbeiter).

Routinemäßig durchgeführte transurethrale Prostataresektionen haben in Amerika in 306 von 2015 Fällen (15 %) ein Prostatacarcinom erbracht (HOLTGREWE und VALK). An der Mayo Clinic wurde anhand von über 25000 transurethralen Prostataresektionen in nahezu 13 %

der Fälle ein Prostatacarcinom entdeckt. Die Resektion von Prostatagewebe wurde in allen Fällen mit einer Vergrößerung der Prostata vorgenommen, ohne daß zuvor eine Diagnose gestellt wurde (EMMETT).

Altersaufbau

Die Spitze im Altersaufbau beim Prostatacarcinom liegt zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr (HEER und TSIMITAKIS). Dies geht auch aus der Arbeit von SZENDRÖI und BALOGH hervor, deren Patienten zu 96 % älter als 50 Jahre waren; 72 % waren älter als 60 Jahre, 25 % älter als 70 Jahre.

Anderslautende Ergebnisse veröffentlichten HOLTGREWE und VALK. Ihre Prostatacarcinompatienten waren im Mittel älter als 70 Jahre. KOPPEL und Mitarbeiter haben ihrerseits ebenfalls ein Durchschnittsalter von mehr als 70 Jahren bei ihren Patienten errechnet. Knapp über 60 Jahre durchschnittlich waren hingegen die Patienten mit einem Prostatacarcinom, die FEENEY und Mitarbeiter untersucht haben.

Anatomie der Prostata

Die Prostata ist die größte Anhangsdrüse des männlichen Genitalapparates. Sie umgibt den Anfangsteil der Harnröhre. Ihre Hinterfläche ist dem Rektum zugekehrt und läßt sich von dort aus gut tasten. Von der Symphyse ist die Prostata 1 - 1,5 cm entfernt; mit dem Schambein ist sie durch den Musculus pubo-prostaticus verbunden.

Am Aufbau der Prostata sind etwa 30 - 50 Einzeldrüsen beteiligt, von denen weitaus der größere Teil hinter der Harnröhre liegt. Das Organ wird von einer Kapsel umschlossen, die in ihrem Inneren aus Muskelfasern aufgebaut ist und in ihrer äußeren Schicht eine lockere Bindegewebslage mit Blutgefäßen bildet (BENNINGHOFF und GOERTTLER).

Die Blutversorgung der Prostata erfolgt über die Arteria vesicalis inferior, einem visceralen Ast der Arteria iliaca interna, und über den Plexus venosus prostaticus. Die Innervation der Drüse erfolgt über den Plexus prostaticus und den Plexus pelvinus, sowie über die Pars sacralis des Parasympathicus (VOSS und HERRLINGER).

Entstehung und Ausbreitung des Prostatacarcinoms

Man unterscheidet bei der Prostata einen inneren von einem äußeren Drüsenanteil. Von der inneren Drüsengruppe, den zentralen oder periurethralen Drüsen, nimmt vornehmlich die benigne Hyperplasie der Prostata ihren Ausgang, von der äußeren Drüsengruppe, den echten Prostatadrüsen, das Carcinom (EMMETT und Mitarbeiter).

Nach GAYNOR entwickelt sich das Prostatacarcinom in 98,5 % der Fälle in der Peripherie der Prostata. Mit 60 % liegt der Entstehungsort dabei häufiger im Hinterlappen als in den zwei Seitenlappen. Der Mittellappen wird bei der Carcinomentstehung fast völlig ausgespart. Vom unteren Teil der Drüse nimmt der Krebs mit 71 % wesentlich öfter seinen Ausgang als von ihrem oberen Anteil.

Wie andere bösartige Tumoren kann sich das Prostatacarcinom auf drei verschiedenen Wegen ausbreiten:

1. per continuitatem, wodurch es zu intrakapsulärem Wachstum oder zu Wachstum in unmittelbarer Umgebung der Kapsel kommt,
2. hämatogen, wie es bei Knochenmetastasen sehr häufig der Fall ist, und
3. lymphogen, was vorwiegend zu Weichteilmetastasen führt (HEER und TSIMITAKIS).

Aetiologie

SZENDRÖI und BALOGH veröffentlichten in ihrer umfassenden Arbeit von 1965 eigene Untersuchungsergebnisse über die Aetiologie des Prostatacarcinoms, die sie in den vergangenen zwei Jahrzehnten erzielen konnten. Sie kommen zu dem Schluß, daß die weitreichenden Veränderungen im endokrinen System im Alter ein karzinogenes Milieu erzeugen. Die entstehende hormonale Disharmonie begünstigt nicht nur die Entstehung des Gebärmutter- und Brustdrüsenkrebses, sondern auch das Aufkommen des Prostatacarcinoms. Durch die Abnahme der Hodenhormone werden die Nebennieren über die Hypophyse zu verstärkter Corticosteroidausschüttung angeregt, so daß Corticosteroide an die Stelle der Testosterone treten.

Obige Autoren fanden außerdem Störungen in den hormonalen Stoffwechselvorgängen der Prostatacarcinomkranken. Der Mechanismus ist bisher weitgehend ungeklärt. SZENDRÖI und BALOGH nehmen an, daß diese Störungen auf eine Leberschädigung zurückzuführen sind. Steroidhormone werden in vermindertem Maß inaktiviert, vermehrt abgebaut und als pathologische Metaboliten in den Kreislauf ausgeschwemmt.

Als drittes können lokale Faktoren eine Prostatacarcinomentstehung begünstigen. Dabei spielt die Hormonempfindlichkeit der Epithelzellen der Prostata eine große Rolle. Die in ihr vermehrt vorkommenden abbauenden Enzymsysteme und der gesteigerte Stoffwechsel der Steroide können nach Ansicht von SZENDRÖI und BALOGH dabei als die karzinogenen Stoffe angesehen werden.

Pathologie

Die Grundlage der pathologisch-histologischen Einteilung des Prostatacarcinoms bildet die Form der Krebszellen und ihre Beziehung zum

Stroma, wie es bei solch einer Einteilung allgemein üblich ist. Anhand der Literatur über das Prostatacarcinom scheinen diese Beziehungen jedoch schwer herstellbar zu sein, denn bei den einzelnen Autoren weichen die Bezeichnungen hinsichtlich einer pathologisch-histologischen Einteilung des Prostatacarcinoms deutlich voneinander ab.

Von SZENDRÖI und BALOGH stammt folgende Unterteilung:

1. das Adenocarcinom, das 85 % der Carcinome der Prostata ausmacht,
2. das Carcinoma adenomatosum cribrosum, eine besondere Form des Adenocarcinoms,
3. das Carcinoma adenomatosum medullare, die weiche, zellreiche Adenocarcinomform,
4. das Carcinoma solidum simplex, und schließlich
5. Carcinome mit anderer Gewebsstruktur.

HEER und TSIMITAKIS nehmen eine andere Einteilung vor und geben dabei für ihre Patienten mit einem Prostatacarcinom eine prozentuale Verteilung auf die einzelnen Gruppen an:

1. Adenocarcinome	40,8 %
2. Carcinomata solida	12,5 %
3. Indifferente Carcinome und Mischformen	14,6 %
4. Carcinome ohne genaue Differenzierung	32,1 %

Spezielle Prostatacarcinom - Diagnostik

Symptome

Die Frühdiagnose eines Prostatacarcinoms ist eine Voraussetzung für die Radikaloperation des Carcinoms und damit für eine dauerhafte Heilung dieser Erkrankung. Dadurch, daß das Carcinom der Prostata in seinem Frühstadium keine Beschwerden bereitet, wird die Diagnose

erschwert und in den meisten Fällen zu spät gestellt. Bisher werden solche Frühstadien als Zufallsbefunde nach Unfällen oder als "Nebenbefund" bei anderen Erkrankungen diagnostiziert (SZENDRÖI, PALOMO).

Eine knotige Veränderung der Prostata läßt sich bei der rektalen Untersuchung leicht tasten und muß jeden Arzt veranlassen, ein Prostatacarcinom auszuschließen. Die rektale Palpation sollte daher heute bei jeder Untersuchung eines männlichen Patienten jenseits des 40. Lebensjahres routinemäßig vorgenommen werden (ALKEN).

Erste Symptome beim Prostatacarcinom sind meist prostatische Obstruktionen wie Pollakisurie, Dysurie, Nykturie oder schmerzhaftes Urinieren. Es kann außerdem zu Restharnbildungen bis hin zur völligen Harnsperre kommen. Diese ersten - jedoch erst spät auftretenden - Symptome zeigen sich bei 80 - 95 % aller Prostatacarcinomkranken (JAMESON, PALOMO, SMITH).

Ausgesprochene Spätsymptome sind Mikro- und Makrohämaturien, Inappetenz und Gewichtsverluste, sowie ischiasähnliche, auf die Knochen lokalisierte Schmerzen. 48 % der Patienten von SZENDRÖI und BALOGH hatten an Gewicht verloren. Nach PALOMO waren dagegen nur bei 10 % seiner untersuchten Patienten mit Prostatacarcinom Gewichtsverluste aufgetreten. Hämaturien fand PALOMO bei 30 %, SZENDRÖI bei 24 % der Patienten.

Auch dann, wenn es zu den oben beschriebenen Symptomen von Seiten des Prostatacarcinoms gekommen ist, gehen die Patienten nicht immer gleich zum Arzt. PALOMO's Arbeit hat gezeigt, daß etwa 50 % seiner Patienten erst ein Jahr nach den ersten Symptomen zu einem Arzt kamen. Etwa 1/3 aller Patienten von SZENDRÖI und BALOGH hatten länger als 2 Jahre Prostatacarcinombeschwerden, ehe es zu einem Arztbesuch kam.

Differentialdiagnose des Prostatacarcinoms

Die Differentialdiagnose erstreckt sich hier auf die "Früh"-Symptome und den Tastbefund, denn spätestens zu dieser Zeit sollte das Prostatacarcinom erkannt worden sein.

Es kommen vornehmlich drei Erkrankungen in Betracht:

1. die granulomatöse Prostatitis,
2. Prostatasteine und
3. die Prostatatuberkulose (KLOSTERHALFEN, ALKEN).

Prostatasteine lassen sich röntgenologisch ausschließen. Die granulomatöse Prostatitis weist einen spezifischen Laborbefund auf. Die Tuberkulose der Prostata läßt sich anhand der Anamnese und des klinischen Gesamtbildes ausschließen (ALKEN).

Rektale Palpation und Probebiopsie

Man sollte sich nicht auf den Tastbefund einer "holzharten, derben, höckerigen Prostata, die gegen die Umgebung nicht mehr abgrenzbar ist", verlassen, sondern immer auch eine Probebiopsie durchführen. Der Tastbefund der Prostata wechselt nämlich häufig, so daß selbst erfahrene Urologen zu Fehlinterpretationen gelangt sind (KLOSTERHALFEN). Auch wenn BELT und SCHRÖDER von 100 % positiv richtiger Carcinomdiagnose anhand der Rektaluntersuchung ihres Krankengutes berichten, so besagt das nicht, daß die rektale Prostatatastung in jedem Fall ausreicht, denn nur wenige Urologen werden solch eine Sicherheit erlangen.

Eine Probebiopsie von Prostatagewebe wird die Diagnose sichern helfen. Die perineale Nadelbiopsie führt in der Hand eines geübten Urologen in 80 % der Fälle zu positiv richtigen Ergebnissen (KLOSTERHALFEN). EMMETT hat es mit der transrektalen Biopsie auf eine Treffsicherheit

von 95 % gebracht. Das liegt aber sicher nicht an der Technik allein, sondern ist vielmehr auf die Erfahrung des Untersuchers zurückzuführen.

Einigkeit herrscht bei allen Wissenschaftlern, die sich mit diesem Problemkreis befaßt haben, darüber, daß nur histologisch positive Biopsien für ein Prostatacarcinom beweisend sind, negative Biopsiebefunde hingegen das Vorliegen eines Carcinoms keineswegs ausschließen.

Phosphatasen

In der Labordiagnostik des Prostatacarcinoms haben sich in erster Linie die Bestimmungen der sauren und alkalischen Phosphatase als nützlich erwiesen.

Phosphatasen sind Fermente, die in kleinen Mengen überall im Körper vorkommen. Ihre Aufgabe besteht darin, Phosphorsäureesterbindungen bei den verschiedenen Körperreaktionen entsprechend ihrem pH - Optimum maximal zu spalten. Auf dieser Fähigkeit beruht auch ihre Bestimmung im Serum (HEER und TSIMITAKIS).

Die alkalische Phosphatase zeigt die Osteoblastentätigkeit an und ist bei vermehrter Osteoblastentätigkeit erhöht. Dies ist bei umschriebenen Knochenmetastasen des Prostatacarcinoms der Fall. Die alkalische Phosphatase ist aber ebenso erhöht bei anderen Knochenveränderungen, an die differentialdiagnostisch gedacht werden muß: Hyperparathyreoidismus, Ostitis deformans (M. PAGET), Leberzellschädigungen und gestörter Galleabfluß führen zu einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase (HEGGLIN).

Die saure Phosphatase wird vorwiegend in der Prostata gefunden und ist beim Prostatacarcinom häufig erhöht. Aber auch hier kommen

differentialdiagnostisch andere Erkrankungen in Betracht:
akute myeloische Leukämie, M. Gaucher, M. Niemann - Pick, Leberaffektionen und fälschlich hohe Werte nach Prostatamassage (HEGGLIN).

Die Phosphatasebestimmung im Serum stellt nicht in jedem Fall eine Hilfe bei der Diagnose eines Prostatacarcinoms dar. SZENDRÖI und BALOGH fanden bei 53,5 % ihrer Patienten trotz eines Prostatacarcinoms normale Werte für die saure Phosphatase. 50 % der Prostatacarcinompatienten, die HANSCHKE zu seinen Studien dienten, hatten normale saure Phosphatasewerte. In dieser Untersuchung lagen die Werte für die alkalische Phosphatase in 52 % der Fälle ebenfalls im Normbereich. 29,6 % der Prostatacarcinompatienten von HANSCHKE und Mitarbeitern hatten sowohl erhöhte saure als auch erhöhte alkalische Phosphataswerte im Serum.

Unter Berücksichtigung der Prostatacarcinommetastasen ergibt sich ein anderes Bild. Nicht metastasierende Prostatacarcinome hatten bei rund 30 % der Patienten von HEER und TSIMITAKIS zu pathologischen sauren und alkalischen Phosphataswerten geführt. Lag dagegen ein bereits metastasierendes Carcinom vor, so waren beide Phosphatasen in 65 - 70 % der Fälle erhöht.

KLOSTERHALFEN fand bei seinen Prostatacarcinompatienten, daß sich im Frühstadium alle Carcinome ohne eine begleitende Erhöhung der Phosphatasen entwickelten. Erst das Auftreten von Metastasen führte zu pathologischen Phosphatasewerten. Mit 90 % normalen sauren Phosphatasewerten bei lokalisierten Prostatacarcinomen liegen die diesbezüglichen Angaben von SULLIVAN ebenfalls sehr hoch.

Prostatacarcinommetastasen

Bei Metastasen, die vom Prostatacarcinom ausgehen, muß man Knochen- und Weichteilmetastasen unterscheiden. Nach allgemeiner Auffassung

handelt es sich bei ersteren um eine hämatogene Aussaat. Die Weichteilmetastasen sind hingegen überwiegend lymphogenen Ursprungs (SZENDRÖI und BALOGH).

Metastasen werden beim Prostatacarcinom in etwa 30 % der Fälle gefunden. Bei HEER und TSIMITAKIS und auch bei v.HAYEK und Mitarbeitern liegt die Metastasenhäufigkeit mit 32 % bzw. rund 36 % über derjenigen, die HANSCHKE und Mitarbeiter mit 25,8 % bei ihren Prostatacarcinompatienten gefunden haben.

In der Häufigkeit überwiegen Knochenmetastasen gegenüber solchen der Weichteile. BOEMINGHAUS wies röntgenologisch bei 60 % seiner Prostatacarcinompatienten Knochenmetastasen und nur halb so oft Weichteilmetastasen nach. Bei HEER und TSIMITAKIS waren es sogar 83,5 % der Patienten mit Metastasen, bei denen das Knochensystem befallen war.

Knochenmetastasen - meist osteoplastischer und nur selten osteolytischer Natur - sind am häufigsten in der Lendenwirbelsäule und den Beckenknochen lokalisiert. So waren in 59 % der Fälle von HANSCHKE und Mitarbeitern die Metastasen auf die Wirbelsäule und in 45 % der Fälle auf den Beckengürtel beschränkt. Der Lokalisation nach folgen der proximale Femurbereich, der knöcherne Thorax und der Humerus (SZENDRÖI und BALOGH, HEER und TSIMITAKIS).

Nach STAEHLER breiten sich die Weichteilmetastasen zu 49 % über paraaortale und zu 27 % über tracheobronchiale Lymphknoten aus. Bevorzugter Lokalisationsort von Weichteilmetastasen ist die Lunge. Alle anderen Weichteile werden selten befallen (SZENDRÖI und BALOGH). HANSCHKE und Mitarbeiter haben bei ihren Prostatacarcinompatienten in 3,2 % der Fälle Lungenmetastasen nachweisen können. In etwas mehr als 1 % kam es zu einer Absiedelung von Metastasen in der Leber.

Blutuntersuchungen

Bei jedem beginnenden Krebs oder bei Verdachtsfällen ist eine Blutuntersuchung unerläßlich, so auch beim Prostatacarcinom.

HANSCHKE und Mitarbeiter haben die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) untersucht und bei 81 % ihrer Patienten mit einem Prostatacarcinom erhöhte BSG-Werte gefunden; 40,5 % waren mit über 50 mm/2.Std.n.W. stark beschleunigt. Vergleichsuntersuchungen von SZENDRÖI und BALOGH ergaben stark erhöhte Werte bei 32 % der Patienten.
Im Blutbild stellte sich bei HANSCHKE und Mitarbeitern in 32 % der Fälle eine Anämie mit Hämoglobinwerten unter 80 % bzw. 12,8 g% heraus.

Therapie

Die Behandlung des Prostatacarcinoms kann, wie die anderer Carcinome auch, auf zweierlei Wegen erfolgen. Auf der einen Seite steht die Beseitigung des Carcinoms durch einen radikalen chirurgischen Eingriff, auf der anderen die konservative Therapie, die darauf abzielt, das Prostatacarcinom in seinem Wachstum zu hemmen und den Patienten möglichst lange beschwerdefrei zu halten.

Vor der Besprechung einzelner Behandlungsmethoden und deren Erfolgen soll anhand einer Zusammenstellung aufgezeigt werden, welche Therapieformen heute allgemein diskutiert werden.

I. Curativmaßnahmen
   Radikaloperation
   a) retropubisch
   b) perineal

II. Palliativmaßnahmen

A. Hormone

1. Hormongaben
2. Hormongaben und bilaterale Orchiektomie
   a) frühzeitige Orchiektomie
   b) späte Orchiektomie
3. Adrenalektomie
4. Hypophysektomie
5. Cortisonbehandlung
6. Kationenaustausch innerhalb der NNR

B. Bestrahlung

1. Isotopenbehandlung
2. Hochvolttherapie

C. Chirurgische Maßnahmen

1. TUR
2. Kryochirurgie

I. Curativmaßnahmen

Radikaloperation der Prostata

Seit YOUNG's erster "radikaler" perinealer Prostatektomie sind über 60 Jahre vergangen. Bislang operieren die europäischen Urologen jedoch nur vereinzelt "radikal". Diese Tatsache erklärt sich einmal dadurch, daß in dem Stadium der Krankheit, in dem die Radikaloperation gute Chancen für eine Dauerheilung besitzt, dem Frühstadium also, der Kranke keine Beschwerden von Seiten der Prostata verspürt und so keine Veranlassung sieht, einen Arzt aufzusuchen, es sei denn wegen einer anderen Krankheit. Zum anderen war man durch die Erfolge der Östrogenbehandlung schnell geneigt, von der Radikaloperation Abstand zu nehmen (KLOSTERHALFEN).

Welch ein Wandel in Richtung auf die Radikaloperation sich hingegen in Amerika vollzogen hat, mögen einige Zahlen verdeutlichen. Zwischen 1904 und 1938 wurden 9,7 % der Patienten mit einem Prostatacarcinom, die JEWETT für seine Arbeit untersuchte, radikal operiert, zwischen 1938 und 1948 waren es 11,2 % und von 1949 bis 1954 19 %. ATHERTON berichtete 1964 sogar, daß er 41 % seiner Patienten mit einem Prostatacarcinom radikal operiert habe.

In der amerikanischen Armee werden inzwischen über 50 % aller Prostatacarcinome radikal entfernt. Dieser hohe Anteil konnte aber nur durch eine jährliche urologische Kontrolluntersuchung aller Armeeangehörigen über 40 Jahren ermöglicht werden (JEWETT).

In welchem Stadium eine Radikaloperation noch angeraten erscheint und wann nicht mehr, geht aus folgenden modifizierten Postulaten nach CULP bzw. TWINEM und DALAVOS hervor:

1. der Patient soll möglichst nicht älter als 70 Jahre sein, wobei das "physische Alter" des Kranken allgemein höher eingeschätzt werden soll als sein wahres Alter;
2. schwerwiegende Begleiterkrankungen dürfen nicht vorliegen;
3. das Carcinom darf nicht größer sein als 1 cm im Durchmesser;
4. es sollen noch keine röntgenologisch nachweisbaren Metastasen vorliegen;
5. das Carcinom darf die Kapsel noch nicht überschritten haben; Samenblasen und Urethra sollen frei von Carcinomgewebe sein, und
6. die saure Phosphatase soll normale Werte aufweisen.

Diese Voraussetzungen für eine Radikaloperation der Prostata sollten erfüllt sein, um den Patienten keiner unnötigen Gefahr auszusetzen und um eine mögliche Dauerheilung zu erreichen.
Andererseits berichtet ATHERTON über einen Patienten, den er radikal operierte, obwohl obige Bedingungen nicht erfüllt waren und das Carcinom

die Samenblasen bereits befallen hatte. Der Patient starb nach 5 Jahren an Herz-Kreislauf-Versagen, ohne daß bei der durchgeführten Autopsie ein Carcinomrezidiv festgestellt werden konnte.

Komplikationen nach radikaler Prostatektomie

Die Operationsmortalität wird bei JEWETT mit 6,3 % angegeben. Mit der Anzahl der durchgeführten Operationen nahm die Prozentzahl deutlich ab. Bei den letzten 50 Radikaloperationen der Prostata, über die JEWETT berichtet, starb kein Patient mehr während oder direkt nach der Operation. Nach BELT starben von 100 Patienten 4 nach der Operation. In allen 4 Fällen war eine Pneumonie die Todesursache. Ausnahmsweise werden andere Todesursachen wie Sepsis, Schock, Pyelonephritis oder Hämorrhagien beschrieben (JEWETT).

Eine immer wieder auftretende postoperative Komplikation ist die Harninkontinenz, die nach den Untersuchungen einzelner Autoren zwischen 2,9 % (YOUNG) und 12 % (JEWETT) bleibenden Charakter hat. Vereinzelt kommt es zu Nachblutungen, retrovesicalen Fistelungen oder Ureterligaturen. Ebenfalls selten geworden sind die Thrombophlebitis und Funiculitis (VEELKEN, JEWETT).

Prognose

Eine Zusammenstellung der Überlebensraten nach Radikaloperation der Prostata anhand von Untersuchungen einzelner Autoren geht aus Tabelle 1 hervor (s.S. 16).

YOUNG beschrieb 1945 die Heilungsziffer nach radikaler Prostatektomie mit 50 %, machte aber keine Angaben über die Überlebensraten für 3 bzw. 5 Jahre.

JEWETT hat sein Krankengut unterteilt, je nachdem, ob das Prostatacarcinom präoperativ infiltrativ gewachsen oder streng lokalisiert ge-

AUTOR	JAHR	ÜBERLEBENSRATEN IN PROZENT		
		5 JAHRE	10 JAHRE	15 JAHRE
YOUNG, H H	1945	50		
TWINEM, F P U MITARBEIT	1949	55		
JEWETT, H J	1954	48	28	
JEWETT, H J.	1963			30
ATHERTON, L D. U MITARBEIT	1964	37,5		
SCOTT, W W.	1964		51,6	
BERLIN, B B U MITARBEIT	1968	70	52,2	32,9
CULP, O S.	1968		71	

ÜBERLEBENSRATEN

ANGABEN VERSCHIEDENER AUTOREN ÜBER DIE ÜBERLEBENSRATEN VON PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE

TAB. 1

blieben war. Die in Tabelle 1 angeführten 48 und 28 % für 5 bzw. 10 Jahre beziehen sich auf das nicht mehr lokalisierte Carcinom. Für das örtlich begrenzte Carcinom ergab sich eine 5-jährige Überlebensrate von 61 % und eine 10-jährige von 49 % aller Patienten.

Um einen Vergleich zwischen den Ergebnissen der Radikaloperation und der konservativen Behandlung des Prostatacarcinoms aufstellen zu können, stellte JEWETT seiner radikal operierten Gruppe eine gleiche Anzahl Patienten ebenfalls mit einem Prostatacarcinom gegenüber, die aber mit Hormonen behandelt worden waren. Von den radikal operierten Patienten lebten 30 %, von den hormonbehandelten hingegen nur 14 % länger als 15 Jahre.

Bei den in Tabelle 1 aufgenommenen Untersuchungsergebnissen von SCOTT handelt es sich um die Fälle, bei denen nach der Operation kein

Carcinomrezidiv aufgetreten war. Zählt man jene Fälle mit einem Rezidiv zu den anderen hinzu, so überlebten 61,3 % seiner Patienten 10 Jahre.

BERLIN und Mitarbeiter errechneten für ihre Patienten mit einem Prostatacarcinom eine 5-jährige Überlebensrate von 70 %. Handelte es sich um ein streng lokalisiertes Carcinom, so lag die Überlebensrate für 5 Jahre bei 79,4 %.

CULP hat bei seinen Untersuchungen mit 71 % eine hohe 10-Jahre-Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie erzielt. Es überlebten sogar 90 % seiner Patienten 10 Jahre, wenn nur diejenigen Carcinome berücksichtigt wurden, die streng lokalisiert waren. Wie JEWETT hat CULP seiner radikal operierten Patientengruppe Patienten gegenübergestellt, die mit Hormonen behandelt worden waren. Von der ersten Gruppe überlebten 71 % 10 Jahre, von der hormonbehandelten nur 13 %.

II. Palliativmaßnahmen

A. Hormone

Die wichtigste und heute am weitest verbreitete konservative Behandlungsmethode besteht in der Gabe gegengeschlechtlicher Hormone, die mit einer bilateralen Orchiektomie, einem Eingriff mit hormonaler Wirkung, verbunden werden kann.
Die Grundlage dieser Therapie ist nicht neu. Es hat jedoch lange Zeit gebraucht, bis sie sich durchsetzen konnte. HUGGINS und Mitarbeiter wiesen bereits 1941 nach, daß sich beim Prostatacarcinom durch Reduktion der Androgenproduktion mittels chirurgischer oder pharmakotherapeutischer Maßnahmen eine merkliche Besserung herbeiführen läßt.
Die Behandlung zielt darauf ab, die Androgene, die in den Leydig'schen Zwischenzellen im Hoden produziert werden, durch gegengeschlechtliche Hormongaben oder Kastration auszuschalten.

Dasselbe Ziel wurde zu erreichen versucht durch die Adrenalektomie, die Hypophysektomie und eine Cortisonbehandlung. Die Erfolge waren aber weniger eindrucksvoll, so daß man von diesen Methoden weitgehend abgekommen ist (KLOSTERHALFEN, JÖNSSON).

Die Wirkung auf die gonadotrope Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens und damit auch auf die Funktion der Leydig'schen Zellen erschöpft sich mit der Zeit. Sie ist auch durch eine Steigerung der Östrogengaben nicht aufrecht zu erhalten. KLOSTERHALFEN hält wegen dieser Tatsache eine Orchiektomie für unerläßlich, da durch eine völlige Entfernung des Hodenparenchyms der dauernde Ausfall der vom Hoden produzierten Androgene gewährleistet wird.
Aber auch nach einer solchen Kastration kommt es zu einer vikariierenden Androgenproduktion und zwar von Seiten der Nebennierenrinde. Einen Beweis dafür stellt der Wiederanstieg der Ausscheidung der 17 - Ketosteroide dar, wie ihn ROTHAUGE aufzeigen konnte. ROTHAUGE schlägt in solch einem Fall, in dem nach dem Zusammenbruch der hormonalen Behandlung die Werte für die Serum-Phosphatasen und die Gonadotropinausscheidung einen gleichsinnigen Anstieg erkennen lassen, die Durchführung einer Radiohypophysektomie vor, um so das übergeordnete Zentrum auszuschalten.

Heute steht die konservative Prostatacarcinomtherapie weitgehend im Zeichen des "Honvan", einem Östrogenpräparat. Diese Art der endokrinen Therapie des Prostatacarcinoms stellt zwar einen bedeutenden Fortschritt dar, kann aber keinesfalls als "optimale" Lösung angesehen werden. Wenn man davon absieht, daß etwa 20 % der Prostatacarcinome primär hormonresistent sind, so führt ungefähr die Hälfte der übrigen Carcinome trotz Behandlung innerhalb von 3 Jahren zum Tod (BOEMINGHAUS, JÖNSSON).
Um die Lebenserwartungen der Patienten zu verbessern, werden immer wieder Therapieversuche mit neuen Präparaten angestellt. Von einiger

Bedeutung scheint das schwedische Präparat "Estradurin" zu sein. Es handelt sich dabei um ein Depot-Östrogen, das 4-wöchentlich injiziert werden muß. Dadurch ist eine genaue Überwachung der Verordnung gewährleistet. JÖNSSON und Mitarbeiter haben inzwischen 5-jährige Überlebensraten erzielen können, die deutlich über denen mit anderen bislang gebräuchlichen Präparaten liegen.

Um die Nachteile der Adrenalektomie, der Hypophysektomie und der Cortisonbehandlung zu umgehen, andererseits aber den Effekt dieser Methoden hinsichtlich der Androgenausschaltung zu erreichen, hat KLOSTERHALFEN eine Methode entwickelt, wonach es zu einer durch Kationenaustausch erzwungenen negativen Natriumbilanz und damit zu einer Schwerpunktverlagerung innerhalb der Zonenfunktionen der Nebennierenrinde kommt. Die zur Ausscheidung kommenden 17-Ketosteroide erreichen Werte, die niedriger liegen als jene nach Entfernung der Nebenniere.

B. Bestrahlung

Erste Versuche, das Prostatacarcinom durch Bestrahlung zu beeinflussen, wurden schon 1913 unternommen (KLOSTERHALFEN). Diese Art der Behandlung hat aber keine große Bedeutung erlangt, weil sich einmal das Prostatacarcinom als recht strahlenunempfindlich erwies, und weil zum anderen durch die damals gebräuchlichen Röntgenstrahlen gehäuft schwere Nebenschäden auftraten. So kam es immer wieder zu Schädigungen des Darms und der Blase, was nicht selten zu Ulcerationen führte (KLOSTERHALFEN, SZENDRÖI, FLOCKS). Mit dem Aufkommen der Hormontherapie sind diese Formen der Strahlenbehandlung völlig in den Hintergrund getreten.

Durch die Anwendung natürlicher Isotopen - Au^{198}, P^{32}, Y^{90} - ist inzwischen eine neue Form der Strahlenbehandlung entwickelt worden.

So lauten Untersuchungsergebnisse von FLOCKS mit Au^{198} dahingehend, daß radioaktive Isotope sowohl bei beginnendem, streng lokalisierten Carcinom nützlich sind, als auch zur Unterstützung einer radikalen Operation und zur Behandlung von örtlich begrenzten Rezidiven erfolgreich angewendet werden können.
Durch eine externe Hochvolttherapie mit Röntgenstrahlen von 5 mev (million electron volts) hat BAGSHAW in jüngster Zeit bei Patienten mit einem Prostatacarcinom eine 5-jährige Überlebensrate von 53 % erzielen können. Der Autor hebt hervor, daß die Überlebensraten denen nach radikaler Prostatektomie entsprechen und die Zahl der Komplikationen geringer ist als nach der chirurgischen Behandlung. Außerdem habe sich bei 75 % der Patienten, die vor der Strahlentherapie über eine normale Potenz verfügt hätten, auch durch die Behandlung hierin nichts geändert. Ein großer Vorteil gegenüber der Radikaloperation liegt darin, daß die Hochvolttherapie im Gegensatz zur Radikaloperation auch auf in die Kapselumgebung infiltrierte Prostatacarcinome anwendbar ist.

C. Chirurgische Maßnahmen

1. Transurethrale Resektion

Die transurethrale Resektion (TUR) von Prostatagewebe ist immer dann indiziert, wenn infolge der Carcinomgröße und der Carcinomlokalisation ein Abflußhindernis besteht. Dieser "relativ harmlose Eingriff" (EMMETT) erspart dem Patienten einen Verweilkatheter, befreit ihn von Obstruktionen und stellt zusätzlich einen günstigen prophylaktischen und therapeutischen Effekt in bezug auf eine Harnwegsinfektion dar (EMMETT und Mitarbeiter).

Die TUR kann auf zweierlei Arten durchgeführt werden:

1. mit einem Elektroresektoskop, das zum Schneiden eine Drahtschlinge besitzt, die durch Hochfrequenzströme aktiviert wird,

im Amerikanischen kurz als "hot loop" bezeichnet, und

2. mit Stanzinstrumenten, wie z.B. das Thompson-Resektoskop, die zum Schneiden tubuläre Messer besitzen, im Amerikanischen als "cold punch" bekannt.

Die Vorteile der "cold punch" Resektion bestehen darin, daß keine thermischen Schädigungen am Gewebe auftreten, die Gewebsreaktion sehr gering und somit eine schnelle Wundheilung gewährleistet ist. Zusätzlich wird den Bakterien der für ihr Wachstum nötige Nährboden, wie er sich auf einer großen Wundfläche leicht findet, entzogen. Nicht zuletzt gestattet das so gewonnene Gewebe dem Pathologen eher eine genaue und eindeutigere histologische Diagnose als beispielsweise Gewebsstücke, die von einer Elektroresektion stammen und mehr oder weniger deutliche Koagulationsnekrosen aufweisen (FROHMÜLLER und THOMPSON). Ähnlich verhält es sich bei Gewebszylindern, die durch eine Probebiopsie gewonnen wurden, bei denen nicht immer klar zu sagen ist, ob Tumorgewebe getroffen wurde.

2. Kryochirurgie

Die Anwendung der Kältechirurgie auf das Prostatacarcinom ist einer der jüngsten Versuche, daß Carcinom zu beherrschen. Eine Wertung läßt sich daher zu diesem Zeitpunkt nicht vornehmen. Interessant sind jedoch schon heute Untersuchungsergebnisse von ABLIN und Mitarbeitern, die sie auf dem 64. Jahrestreffen der American Urological Association in San Francisco 1969 darlegten. ABLIN hat diesen Darstellungen zufolge an Ratten beobachtet, daß die Rückbildung des Primärtumors und von Metastasen über das Maß der palliativen kältechirurgischen Zerstörung von Tumorgewebe hinaus erfolgte. ABLIN fand bei der Ratte Autoantikörper, die gegen das Prostatagewebe gerichtet sind und diese Rückbildung von Tumorgewebe bewirken sollen (SCHRÖDER).

Komplikationen der Hormontherapie

Es können bei der Hormontherapie des Prostatacarcinoms Nebenwirkungen vom hormonalen Wirkungsmechanismus her auftreten, so beispielsweise allgemeine Feminisierungserscheinungen mit schmerzhafter Schwellung der Brustdrüsen, eine Abnahme der Libido oder eine Hodenatrophie.

Zum anderen sind pharmakologisch-toxische Nebenwirkungen beschrieben worden, so zum Beispiel Magen-Darm-Beschwerden mit Brechreiz, Anorexie und Entkräftung, oder aber auch toxische Schädigungen des Leberparenchyms (SZENDRÖI und BALOGH).

Eine selten auftretende Komplikation ist die Blutungsneigung nach "Honvan", wie sie KLOSTERHALFEN und BALOGH beschrieben haben. BALOGH hat ausgedehnte Hämatombildungen an den unteren Extremitäten beobachtet, die sich nach Absetzen des Hormons spontan zurückbildeten. Die Ursache hierfür liegt möglicherweise in einer vorübergehenden toxischen Leberschädigung und in einer Schädigung des Knochenmarks durch Zerfallsprodukte eines ausgedehnten Prostatacarcinoms (BALOGH).

Amerikanische Forscherteams haben 1967 eine Beziehung zwischen der Östrogentherapie und dem Tod durch Herz-Kreislauf-Versagen aufgestellt.

In einer Gruppe von 1100 Patienten, die mit Östrogenen behandelt wurden, führte in 29,7 % der Fälle ein Herz-Kreislauf-Versagen zum Tod. In einer gleichgroßen Vergleichsgruppe mit Prostatacarcinom, in der aber nicht mit Östrogenen behandelt wurde, trat der Herztod in nur 21,6 % der Fälle ein.

In der nicht mit Hormonen behandelten Patientengruppe hatte das Prostatacarcinom selbst in 17,2 % der Fälle zum Tod geführt. In der hormonbehandelten Gruppe war das Carcinom selbst dagegen in nur 11,9 % der

Fälle unmittelbare Todesursache (ARDUINO und Mitarbeiter, MELLINGER und Mitarbeiter).

Die Autoren versuchen die höhere Todesrate durch Herz-Kreislauf-Versagen bei Östrogentherapie damit zu erklären, daß hohe Hormongaben Veränderungen im Blutgerinnungssystem herbeiführen und so das Risiko von Thrombenbildungen erhöht wird.

Prognose des Prostatacarcinoms bei Hormontherapie

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse von Untersuchungen einzelner Autoren hinsichtlich der Überlebensraten des Prostatacarcinoms nach Beginn einer Hormontherapie wurde in Tabelle 2 vorgenommen.

AUTOR	JAHR	ÜBERLEBENSRATEN in PROZENT				
		1 JAHR	2 JAHRE	3 JAHRE	5 JAHRE	7 JAHRE
HUGGINS, C U. MITARBEIT	1941		45		25	
NESBIT, W.C. U MITARBEIT	1950			50,5	33	
EMMETT, J. L. U. MITARBEIT	1960				32,5	14,9 (10 JAHRE)
HEER, H U MITARBEIT	1962	81,8	60,5	41,2	20,8	
SZENDROI, Z. U MITARBEIT	1965	95	85,5	75,8	50	
v HAYEK, H U MITARBEIT	1967			41,2	40	16,7
HANSCHKE, HJ U MITARBEIT	1968		76,8		34,2	17

ÜBERLEBENSRATEN

ANGABEN VERSCHIEDENER AUTOREN ÜBER DIE ÜBERLEBENSRATEN VON PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM NACH HORMON-THERAPIE

TAB. 2

Das erste Jahr überlebten 80 % der Prostatacarcinompatienten, die in der Arbeit von HEER und TSIMITAKIS berücksichtigt wurden. Bei SZENDRÖI und BALOGH lebten sogar 95 % der untersuchten Prostatacarcinompatienten länger als 1 Jahr.
Die 2-jährigen Überlebensraten schwanken zwischen 45 % (HUGGINS) und 85,5 % (SZENDRÖI), die 3-jährigen zwischen 41,2 % (HEER, v.HAYEK) und 75,8 % (SZENDRÖI) und die Überlebensraten für 5 Jahre zwischen 20,8 % (HEER) und 50 % (SZENDRÖI). Länger als 7 Jahre lebten nach EMMETT, v.HAYEK und HANSCHKE rund 17 % aller Patienten mit einem Prostatacarcinom.

Die in Tabelle 2 wiedergegebenen Zahlen hinsichtlich der verschiedenen Überlebensraten für 1 - 5 Jahre lassen das Prostatacarcinomstadium unberücksichtigt. EMMETT und Mitarbeiter haben in ihrer Arbeit das Auftreten von Carcinommetastasen berücksichtigt und herausgefunden, daß die Überlebensraten für 5 und 10 Jahre bei 45,5 % bzw. 22,8 % lagen, wenn es sich um ein streng lokalisiertes Carcinom handelte. Metastasierende Prostatacarcinome führten dagegen zu wesentlich niedrigeren Überlebensraten, nämlich 14,5 % für 5 und nur 4,1 % für 10 Jahre.

NESBIT und Mitarbeiter haben den Einfluß einer zusätzlich zur Hormontherapie durchgeführten bilateralen Orchiektomie untersucht und beobachtet, daß eine kombinierte Therapie dann um etwa 10 % höhere Überlebensraten erbrachte, sofern es sich um noch nicht metastasierende Carcinome handelte. Die Werte lagen in dem Fall bei 60 % für 3 Jahre bzw. 40 % für 5 Jahre. Hatte das Prostatacarcinom dagegen zu Metastasen geführt, so konnten durch die Kombinationstherapie keine Verbesserungen gegenüber einer Therapie erzielt werden, die einerseits nur in Hormongaben oder andererseits nur einer bilateralen Orchiektomie bestand.

EMMETT hat bei seinen Patienten mit einem Prostatacarcinom ebenfalls die Erfolge der Orchiektomie und der Hormontherapie miteinander verglichen. Immer dann hat sich die Orchiektomie als prognostisch günstig erwiesen, wenn es sich um Frühstadien des Carcinoms handelte. War es erst zu Metastasen durch das Carcinom gekommen, konnten die Lebenserwartungen durch die Orchiektomie nicht verlängert werden. Dies ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

CARCINOMSTADIUM	ÜBERLEBENS-ZEIT IN JAHREN	ÜBERLEBENSRATEN IN PROZENT	
		MIT ORCHIEKTOMIE	OHNE ORCHIEKTOMIE
FRÜHSTADIUM (OHNE METASTASEN)	5	56,8	32,8
	10	26,5	10,7
SPÄTSTADIUM (MIT METASTASEN)	5	13,5	18,5
	10	3,2	7,9

ÜBERLEBENSRATEN

PROSTATACARCINOMSTADIUM UND ORCHIEKTOMIE

AUSWIRKUNGEN AUF DIE PROGNOSE. (NACH EMMETT 1960)

TAB. 3

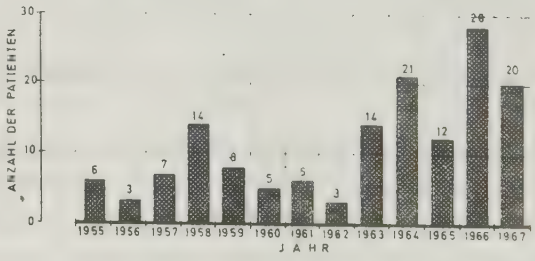
Im Gegensatz zu NESBIT hat EMMETT im Spätstadium des Prostatacarcinoms mit einer alleinigen Hormontherapie bessere Erfolge erzielt als mit einer alleinigen bilateralen Orchiektomie. Die Prognose des Protatacarcinoms war aber generell schlechter bei einem metastasierenden als bei einem streng auf die Prostata beschränkten Carcinom.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Krankengut

Bei dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Krankengut handelt es sich um 147 Patienten, die zwischen 1955 und 1967 wegen eines Prostatacarcinoms stationär in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden. Der klinischen Diagnose liegt in allen 147 Fällen der histologische Befund "Prostatacarcinom" zugrunde.

Die Verteilung der 147 Patienten auf den Untersuchungszeitraum von 13 Jahren geht aus Abbildung 1 hervor. Es wurde jeweils nur die stationäre Erstaufnahme berücksichtigt.
Bei unterschiedlicher Aufnahmefrequenz ist insgesamt jedoch seit 1963 eine steigende Tendenz in der jährlich zur Aufnahme kommenden Patienten mit einem Prostatacarcinom zu verzeichnen.



ANZAHL DER STATIONÄR BEHANDELTEN PATIENTEN
MIT PROSTATACARCINOM
1955 – 1967
GESAMTZAHL: 147 PATIENTEN

ABB. 1

Altersaufbau

Das Durchschnittsalter der Prostatacarcinompatienten betrug bei der Erstaufnahme in die Chirurgische Universitätsklinik Würzburg 67,3 Jahre. Der jüngste Patient war 52, der älteste 86 Jahre alt.

Einen Überblick über den Altersaufbau aller 147 Patienten vermittelt Abbildung 2. 15,6 % oder 23 Patienten hatten das 60. Lebensjahr noch nicht überschritten. 3,3 % oder 5 Patienten waren älter als 80 Jahre. Ein deutliches Maximum liegt zwischen dem 66. und 75. Lebensjahr. 44,3 % oder 66 Patienten mußten in diese Altersgruppe eingestuft werden.

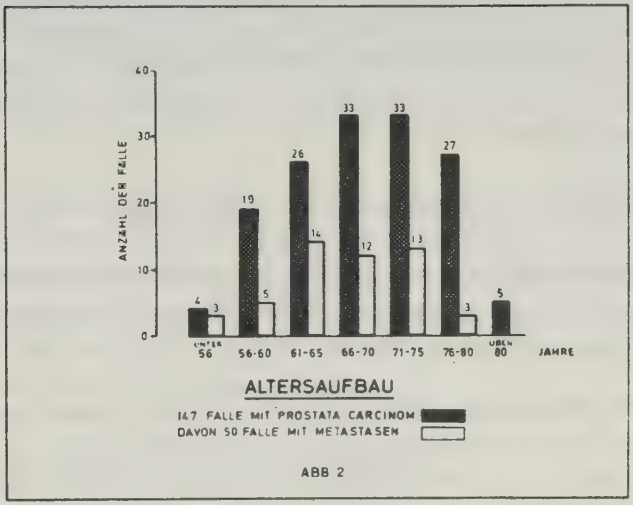


ABB 2

Es wurde versucht, zwischen dem Alter der Patienten und dem Prostatacarcinomstadium, d.h. seiner Metastasierung, eine Beziehung herzustellen. In Abbildung 2 ist der prozentuale Anteil an Metastasen in den einzelnen Altersgruppen wiedergegeben. Auffallend ist die Tatsache, daß von 4 Patienten unter 56 Jahren das Prostatacarcinom bei drei Patienten zu röntgenologisch faßbaren Metastasen geführt hatte. Bei allen

5 Patienten jenseits des 80. Lebensjahres konnten hingegen keine Carcinommetastasen entdeckt werden. Diese Entwicklung deutet sich in der Gruppe der 76- bis 80-Jährigen an. Bei 3 von 27 Patienten dieser Gruppe waren Metastasen aufgetreten. In den übrigen Altersgruppen entsprach der Metastasenanteil dem von allen 147 Patienten zusammen, nämlich etwa 30 %.

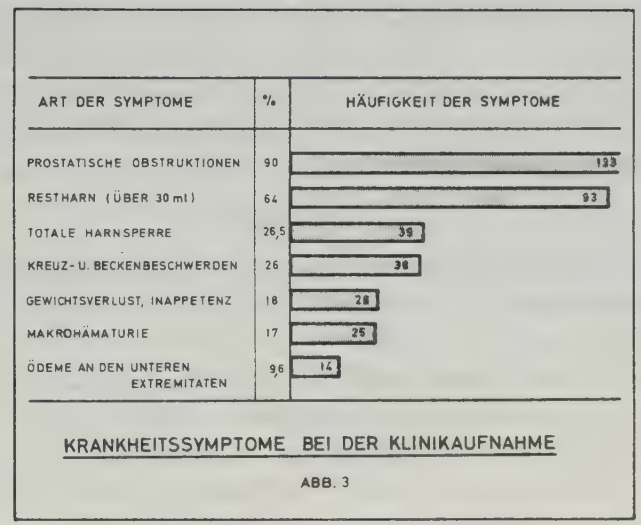
Anamnese der Prostatacarcinombeschwerden

Die Beschwerden, die die Patienten vor der Diagnosestellung von Seiten der Prostata verspürten, dauerten unterschiedlich lange. 33 % der Patienten gingen innerhalb der ersten drei Monate nach dem Auftreten erster Symptome zum Arzt, weitere 24 % folgten in den nächsten drei Monaten, so daß etwa die Hälfte aller Patienten innerhalb des ersten halben Jahres nach den ersten Symptomen des Prostatacarcinoms einen Arzt konsultiert hatte.

Symptome des Prostatacarcinoms bei der Klinikaufnahme

Welche Krankheitssymptome von den Patienten bei der Klinikaufnahme angegeben oder bei der Aufnahmeuntersuchung festgestellt wurden, geht aus Abbildung 3 hervor. (s.S. 29)

Prostatische Obstruktionen wie Pollakisurie, Nykturie, Dysurie und Brennen beim Wasserlassen gaben 133 der 147 Patienten (90 %) an. In der Häufigkeit ihres Auftretens folgte die Restharnbildung von über 30 ml bei 93 Patienten (64 %). Eine totale Harnsperre lag bei der Aufnahme vor oder war der Anamnese zu entnehmen bei 39 Patienten (26,5 %). 38 Patienten (26 %) klagten über ischiasähnliche Kreuz- und Beckenschmerzen. 26 Patienten (18 %) hatten bis zur Klinikaufnahme an Gewicht verloren bzw. klagten über mangelnden Appetit. Fast ebensooft, nämlich 25 mal (17 %), hatten die Kranken bei sich eine Makrohämaturie beobachtet. Ödembildungen, vornehmlich an den unteren Extremitäten, wurden bei 14 Patienten (9,6 %) festgestellt.



KRANKHEITSSYMPTOME BEI DER KLINIKAUFNAHME

ABB. 3

3 Patienten hatten bei der Untersuchung, die zur Klinikaufnahme führte, keinerlei Beschwerden von Seiten der Prostata: ein Patient wurde im Anschluß an eine neurologische Untersuchung überwiesen, ein anderer kam wegen Hämorrhoidalbeschwerden, beim dritten wurden bei einer Röntgenuntersuchung Knochenveränderungen im Sinne von osteoplastischen Metastasen festgestellt.

Klinikdiagnostik des Prostatacarcinoms

Die Diagnosestellung des Prostatacarcinoms erfolgte in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg mit Hilfe folgender Untersuchungsmethoden:

1. die rektale Tastuntersuchung,
2. die Probebiopsie und die anschließende histologische Untersuchung,
3. die Röntgenuntersuchung, und
4. die Laboruntersuchungen.

1. Rektale Tastuntersuchung der Prostata

Bei allen 147 Patienten wurde eine rektale Palpation der Prostata vorgenommen. In 86 % der Fälle wurde eine positiv richtige Diagnose erhoben und das Prostatacarcinom diagnostiziert. Bei den übrigen Untersuchungen war das Carcinom palpatorisch ausgeschlossen oder für unwahrscheinlich gehalten worden.

2. Probebiopsie und histologische Untersuchung

Das zur histologischen Untersuchung notwendige Prostatagewebe wurde entweder durch die perineale Stanzbiopsie oder mittels der transurethralen Resektion gewonnen.
Die histologischen Bestimmungen wurden zu einem großen Teil von der Chirurgischen Universitätsklinik von Professor Schautz vorgenommen und nur zu einem kleinen Teil vom Pathologischen Institut der Universität unter Professor Altmann. Die Verteilung auf einzelne Carcinomformen geht aus folgender Aufstellung hervor:

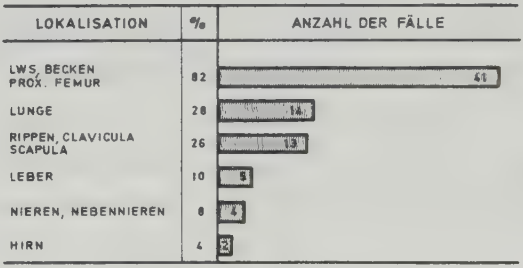
Adenocarcinome	69 %	
- mäßig hoch- bis hochdifferenziert		48 %
- unreif		16 %
- entdifferenziert		5 %
Indifferenzierte Carcinome	13 %	
Carcinome ohne Differenzierung	18 %	

3. Röntgenuntersuchung auf Prostatacarcinommetastasen

Bei der ersten Klinikaufnahme konnten bei 50 Prostatacarcinompatienten, das sind 34 %, röntgenologisch Metastasen dargestellt werden. Eine Aufteilung dieser Metastasen auf die einzelnen Altersgruppen wurde in Abbildung 2 vorgenommen und bereits erläutert.

Die Häufigkeit von Prostatacarcinommetastasen bezüglich ihrer Lokalisation geht aus Abb. 4 hervor. Bevorzugt betroffen war der Bereich des Beckengürtels, in dem es in 82% der Fälle zu Carcinommetastasen gekommen war. In der Lunge hatten sich 28% der Metastasen abgesiedelt. Der Schultergürtelbereich und der Bereich des knöchernen Thorax waren in 26% der Fälle befallen. Weichteilmetastasen außerhalb der Lunge wurden selten gefunden.

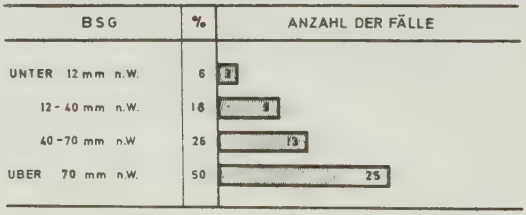
Das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) bei den 50 Patienten mit einem metastasierenden Prostatacarcinom wurde untersucht und das Ergebnis in Abbildung 5 wiedergegeben. In 50% der Fälle war die BSG stark erhöht und lag über 70 mm/2. Std. n. W., in 26% der Fälle hatte die BSG Werte zwischen 40 und 70 mm/2. Std n. W. Trotz Metastasierung hatte das Prostatacarcinom bei 6% der Patienten noch zu keiner beschleunigten BSG geführt.



LOKALISATION DER METASTASEN

(BEI 50 PATIENTEN)

ABB. 4



BSG UND PROSTATACARCINOM-METASTASEN

(BEI 50 PATIENTEN)

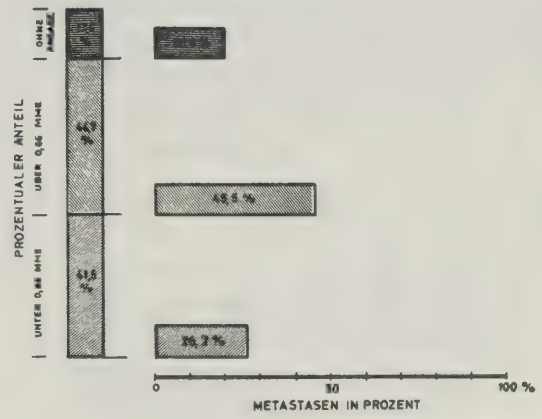
ABB. 5

4. Laboruntersuchungen

Saure Phosphatase

Von 127 der 147 Prostatacarcinompatienten, die in dieser Arbeit Berücksichtigung fanden, wurde die saure Phosphatase bestimmt. Von 20 Patienten lag das Ergebnis der Laboruntersuchung nicht vor.

Die saure Phosphatase galt als erhöht, wenn Werte von 0,66 MME überschritten wurden. Das Ergebnis der Untersuchungen gibt die linke Hälfte von Abbildung 6 wieder. In 41,5 % der Untersuchungen oder bei 61 Patienten lagen normale saure Phosphataswerte vor, in 44,9 % der Fälle oder bei 66 Patienten waren die Werte über 0,66 MME und somit pathologisch.



SAURE PHOSPHATASE

LINKS: PROZENTUALE VERTEILUNG VON NORMALEN (≤ 0.66 MME) UND ERHÖHTEN (>0.66 MME) WERTEN FÜR SAURE PHOSPHATASE UND ANTEIL, BEI DEM KEINE BESTIMMUNG VORGENOMMEN WURDE, VON 147 PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM.

RECHTS: PROZENTUALER ANTEIL AN METASTASEN IN DEN ANGEGEBENEN BEREICHEN.

ABB. 6

In der rechten Hälfte der Abbildung 6 wurde zusammengestellt, inwieweit das Prostatacarcinom bei normalen und inwieweit bei pathologischen Werten für die saure Phosphatase Metastasen gebildet hatte. Es hat sich gezeigt, daß 26, 2 % der Patienten, bei denen es zu Metastasen durch das Prostatacarcinom gekommen war, normale Werte für die saure Phosphatase aufwiesen. Von den Patienten mit erhöhter saurer Phosphatase hatten 45, 5 % Carcinommetastasen. Bei den Patienten, von denen keine Untersuchungsergebnisse vorlagen, war es in 20 % der Fälle zu einer Metastasierung gekommen.

Die 66 pathologisch ausgefallenen Werte für die saure Phosphatase wurden auf 6 MME-Bereiche aufgeteilt und das Auftreten von Metastasen in den verschiedenen MME-Bereichen berücksichtigt. Das Ergebnis dieser Zusammenstellung ist Abbildung 7 zu entnehmen.

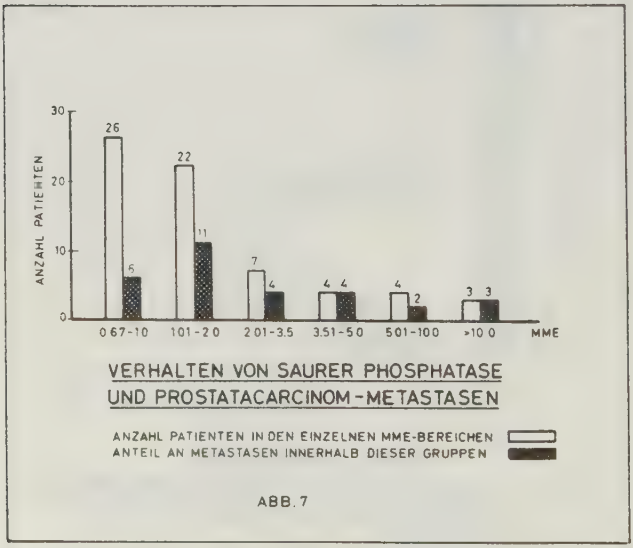


ABB. 7

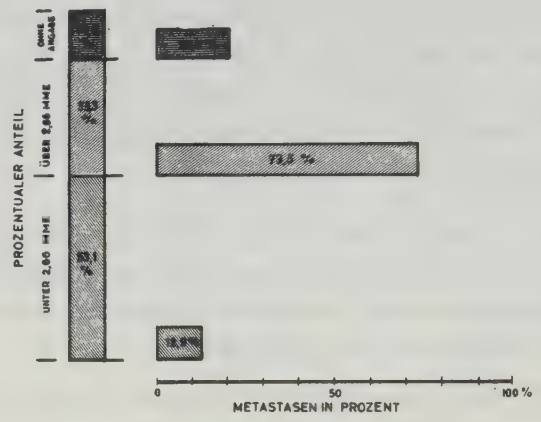
In über 70 % der Fälle lagen die pathologischen sauren Phosphatasewerte zwischen 0,67 und 2,0 MME. Der Anteil an sauren Phosphatasewerten, die über 2,0 MME lagen, nahm mit höheren Werten stetig ab. Der prozentuale Anteil an Metastasen zeigte hingegen mit steigenden Phosphatasewerten eine deutliche Zunahme. Bei sauren Phosphatasewerten über 3,5 MME hatte das Prostatacarcinom in über 80 % der Fälle röntgenologisch faßbare Metastasen gesetzt.

Alkalische Phosphatase

Die oben für die saure Phosphatase angeführten Untersuchungen wurden für die alkalische Phosphatase wiederholt. Auch hier konnten die Werte von 127 Patienten ausgewertet werden. Von 20 Patienten fehlten die Laborbefunde für die alkalische Phosphatase.

Die alkalische Phosphatase galt als erhöht, wenn sie 2,66 MME überschritt. Das Ergebnis der Untersuchung über die prozentuale Verteilung auf die Gruppe mit normalen und die mit erhöhten Werten ist der linken Hälfte von Abbildung 8 zu entnehmen. 53,1 % oder 78 Patienten hatten normale alkalische Phosphatasewerte, bei 33,3 % oder 49 Patienten fielen die Werte pathologisch aus.

In der rechten Hälfte von Abbildung 8 wurde das Prostatacarcinomstadium berücksichtigt, indem der prozentuale Anteil an Carcinommetastasen für den normalen und den erhöhten MME-Bereich bestimmt wurde. 12,9 % der Patienten mit normalen alkalischen Phosphatasewerten, aber 73,5 % mit erhöhten Werten hatten Metastasen. In der Gruppe, von der keine Laborwerte vorlagen, war es in 20 % der Fälle zu Prostatacarcinommetastasen gekommen.



ALKALISCHE PHOSPHATASE

LINKS: PROZENTUALE VERTEILUNG VON NORMALEN (≤ 2.66 MME) UND ERHÖHTEN (> 2.66 MME) WERTEN FÜR ALKALISCHE PHOSPHATASE UND ANTEIL, BEI DEM KEINE BESTIMMUNG VORGENOMMEN WURDE, VON 147 PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM.

RECHTS: PROZENTUALER ANTEIL AN METASTASEN IN DEN ANGEGEBENEN BEREICHEN

ABB 8

Wie schon die sauren so wurden auch die pathologisch ausgefallenen alkalischen Phosphatasewerte auf 6 MME-Bereiche aufgeteilt. Das Ergebnis und zugleich das Auftreten von Metastasen in den verschiedenen MME-Bereichen wurde in Abbildung 9 zusammengestellt.

Es hat sich eine deutliche Abhängigkeit zwischen Carcinommetastasen und der Höhe der alkalischen Phosphatase aufzeigen lassen. Mit steigenden Werten für die alkalische Phosphatase nahm die Metastasehäufigkeit signifikant zu. In 95 % der Fälle mit Werten über 6,0 MME für die alkalische Phosphatase waren Metastasen von Seiten des Prostatacarcinoms nachweisbar.

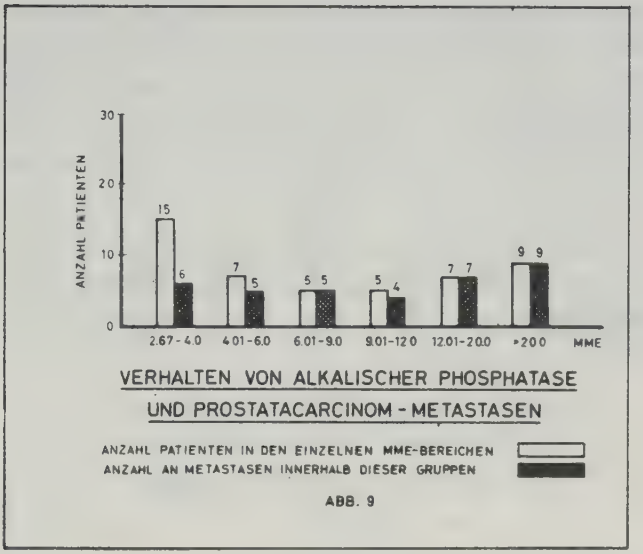


ABB. 9

Saure und alkalische Phosphatase

Das Verhalten von saurer und alkalischer Phosphatase zueinander wurde untersucht und in Abbildung 10 dargestellt. Dabei wurde folgende Unterteilung vorgenommen:

1. beide Phosphatasen im Normbereich,
2. saure Ph. erhöht, alkalische normal,
3. beide Ph. erhöht,
4. saure Ph. normal, alkalische erhöht, und
5. Gruppe ohne Angaben über die Höhe der Ph.

In allen fünf Gruppen wurde zugleich der prozentuale Anteil an Metastasen herausgestellt.

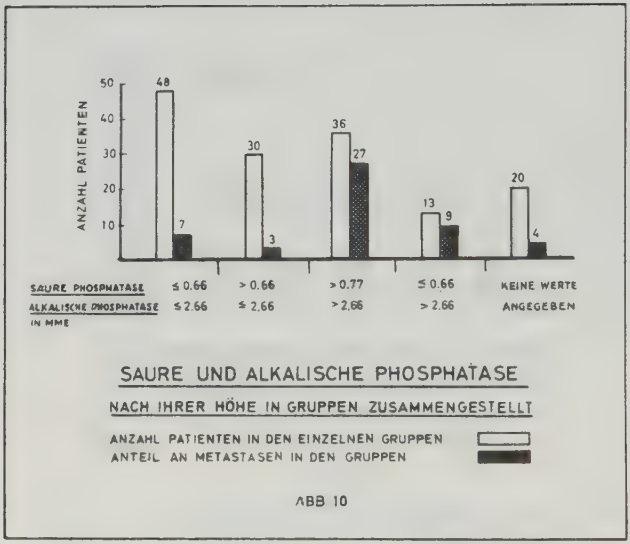


ABB 10

Bei 48 Patienten (32, 8 %) waren die Werte für beide Phosphatasen normal. 14, 5 % aus dieser Gruppe hatten Metastasen.

In der Gruppe von 30 Patienten (20, 4 %) mit erhöhten sauren, aber normalen alkalischen Phosphatasewerten hatten 10 % der Patienten Carcinommetastasen.

Bei 36 Patienten (24, 5 %) lagen beide Werte oberhalb der Normgrenze. In dieser Gruppe hatten 75 % der Untersuchten Metastasen.

Von 13 Patienten (8, 8 %) mit erhöhten alkalischen bei normalen sauren Phosphatasewerten hatten 69, 2 % Metastasen, die vom Prostatacarcinom ihren Ausgang genommen hatten.

Von den 20 Patienten (13, 5 %) ohne Phosphatasebestimmung wiesen 20 % Metastasen auf.

Blutuntersuchungen

Abbildung 11 gibt das Ergebnis der Blutuntersuchung von 147 Patienten mit einem Prostatacarcinom wieder. Danach war die BSG bei 19 Patienten oder 13 % normal, gering beschleunigt, d.h. bis 40 mm/2.Std.n.W., bei 37 Patienten oder 25 %, deutlich erhöht mit Werten zwischen 40 und 70 mm/2.Std.n.W. bei 44 Patienten oder 30 % und über 70 mm/2.Std.n.W. bei 47 Patienten oder 32 %.

Die Untersuchungen des roten und des weißen Blutbildes erbrachten in 43 % der Fälle eine Leukocytose mit Leukocytenwerten über 8 000, in 15 % der Fälle eine Leukopenie mit Leukocytenwerten unter 5 500 und in 51 % der Fälle eine Anämie mit Hämoglobinwerten unter 80 %.

Die hier angeführten Grenzwerte für die Leukocytose, die Leukopenie und die Anämie wurden in dieser Größenordnung gewählt, um Vergleichsmöglichkeiten mit Ergebnissen anderer Autoren zu bekommen, die ihrerseits diese Grenzwerte gewählt haben.

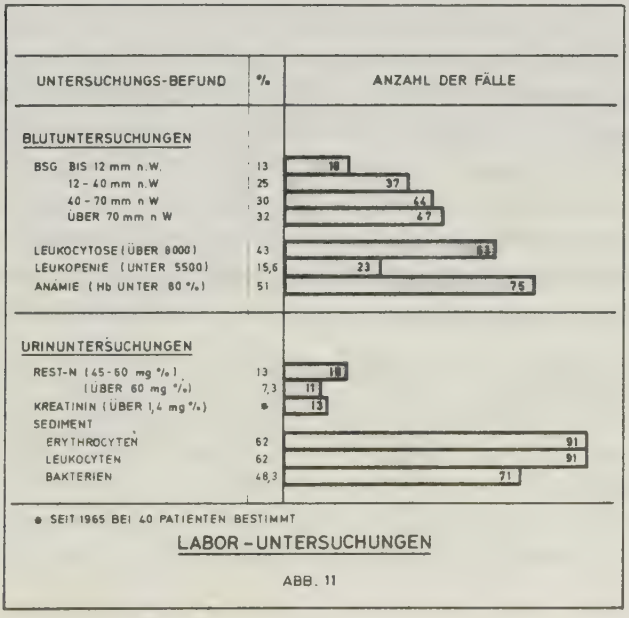


ABB. 11

Urinuntersuchungen

Das Ergebnis der Urinuntersuchungen ist ebenfalls aus Abbildung 11 ersichtlich. Es muß betont werden, daß eventuelle Katheterisierungen durch den Hausarzt, die das Ergebnis beeinflussen könnten, nicht erfaßt werden konnten.

Die Rest-N-Werte von 30 Patienten (20, 3 %) lagen über 45 mg% und waren somit pathologisch.

Die Kreatininbestimmung wurde an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg erst 1965 in die Prostatacarcinomdiagnostik aufgenommen. Seither lagen die Werte bei 13 von 40 Untersuchungen mit über 1, 4 mg% über der Normgrenze.

Im Urinsediment fanden sich bei 91 Patienten (62 %) Erythrocyten und ebensooft Leukocyten. Bakterien ließen sich aus dem Urin von 71 Patienten (48, 3 %) züchten.

Therapie

In dem untersuchten Zeitraum von 1955 bis 1967 wurde das Prostatacarcinom in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg ausschließlich konservativ behandelt. 144 der 147 Patienten wurden mit weiblichen Geschlechtshormonen behandelt. Von den verbleibenden drei Patienten lehnten zwei jede Behandlung ab, ein Patient kam in moribundem Zustand zur Klinikaufnahme, so daß bei ihm keine spezifische Therapie mehr eingeleitet werden konnte.

5 der 144 Patienten, die hormonell behandelt wurden, bekamen "Cyren-A" implantiert. Die Dosis betrug bei vier Patienten 50 mg, bei einem 100 mg. Alle Cyren-A-Implantationen wurden vor 1964 vorgenommen.

Anschließend wurde ausschließlich mit Diäthylstilbendiphosphat (Honvan) behandelt. Die Therapie wurde mit intravenösen Infusionen von täglich 1 000 - 1 200 mg begonnen. Die Infusionen wurden über 7 - 12 Tage bis zu einer Gesamtdosis von 10 000 - 15 000 mg "Honvan" fortgesetzt. Danach wurden alle Patienten auf Tabletten desselben Präparates umgestellt. Die Verordnung bestand aus 1 - 3 Tabletten täglich bis zum Lebensende.

Bei 105 der 139 mit "Honvan" behandelten Patienten wurde zusätzlich zur Hormontherapie eine bilaterale Orchiektomie vorgenommen. 12 Patienten wurden mittels einer suprapubischen, transvesikalen Prostataenukleation von dem Abflußhindernis befreit. Dies geschah vor 1964. Bei 69 Patienten wurde Prostatagewebe transurethral entfernt, 32 mal mit dem Elektroresektoskop und 37 mal mit dem "Thompson"-Stanzresektoskop.

Behandlungserfolge und Überlebensraten

Um einen Überblick über die Behandlungsergebnisse für das vorliegende Krankengut zu bekommen, wurden alle Patienten schriftlich nach ihrem augenblicklichen Befinden befragt. Auf Grund der ausgefüllt zurückgesandten Fragebogen konnten 98 Patienten für eine Zusammenstellung der Überlebenszeiten berücksichtigt werden.

Von 28 zum Zeitpunkt der Befragung noch lebenden Patienten bezeichneten 16 ihr augenblickliches Befinden als "gut", 9 als "mäßig" und 3 als "schlecht".

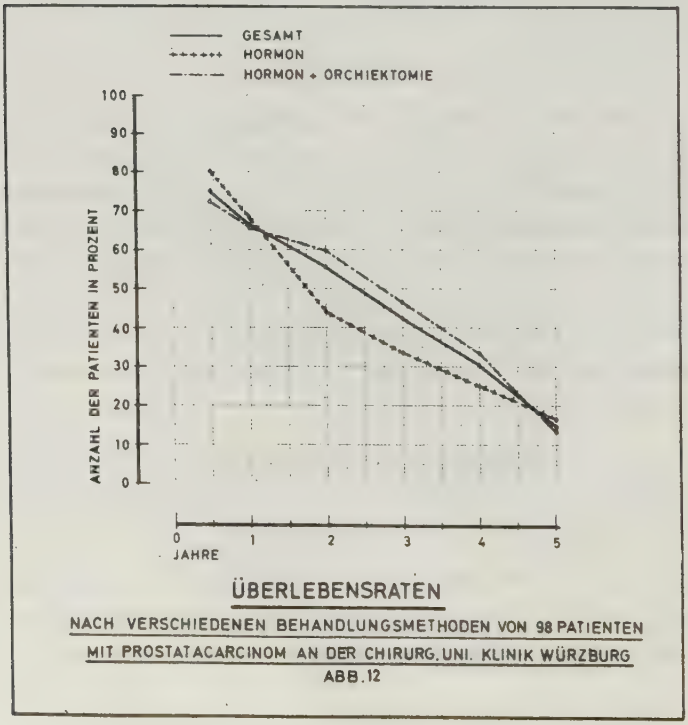
Seit der Klinikentlassung hatten 2 Patienten 3 bzw. 15 kg an Gewicht verloren, bei 21 Patienten war das Gewicht gleich geblieben, 5 Patienten hatten zwischen 2 und 12 kg zugenommen.

Neuerliche Beschwerden beim Wasserlassen waren bei 12 Patienten aufgetreten: 10 Patienten gaben Harndrang und Harnträufeln an, 1 Patient stellte eine Makrohämaturie fest, in einem weiteren Fall war es

1 Jahr nach dem Klinikaufenthalt zu einer völligen Harnsperre gekommen. 3 Patienten mußten wegen erneuter prostatischer Obstruktionen stationär behandelt werden.

Die Frage nach der Einnahme der verordneten Honvantabletten beantworteten 19 Patienten mit "regelmäßig und ohne Unterbrechung". 9 Patienten, d.h. etwa 30 %, hatten entweder nie die verordneten Hormontabletten genommen oder aber die Medikation nach kurzer Zeit eigenmächtig abgesetzt.

Eine graphische Darstellung der Überlebensraten der 98 Patienten für 1 bis 5 Jahre nach Therapiebeginn wurde in Abbildung 12 vorgenommen. Auf der Abszisse ist die Überlebenszeit in Jahren angegeben, auf der Ordinate die Anzahl der Patienten in Prozent.



ÜBERLEBENSRATEN

NACH VERSCHIEDENEN BEHANDLUNGSMETHODEN VON 98 PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM AN DER CHIRURG. UNI. KLINIK WÜRZBURG

ABB. 12

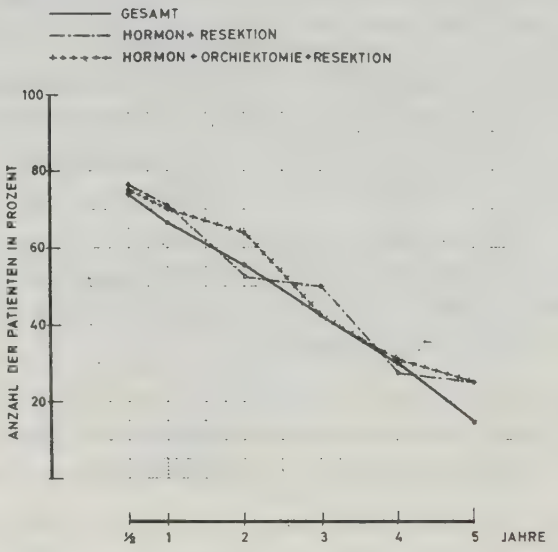
Die durchgezogene Kurve entspricht der Überlebenszeit aller 98 Patienten ohne Berücksichtigung der Therapie, während die zwei übrigen Kurven die Überlebenszeiten nach alleiniger Östrogentherapie bzw. nach Orchiektomie plus Östrogenbehandlung wiedergeben.

Die Abbildung zeigt, daß von den 98 Patienten 74,5 % länger als 1/2 Jahr, 66,3 % länger als 1 Jahr und 55,2 % länger als 2 Jahre lebten. 3 Jahre überlebten noch 42,3 % und 4 Jahre 30,2 % der Patienten. Die 5-jährige Überlebensrate lag bei 14,8 %.

Bei alleiniger Hormontherapie lebten nach 1/2 Jahr noch 80 %, nach 1 Jahr 68 % und nach 2 Jahren 44 % aller Prostatacarcinompatienten. Länger als 3 Jahre lebten 33,3 %, länger als 4 Jahre 25 % und länger als 5 Jahre 16,7 % der Patienten.

Die Überlebensraten der Patienten, bei denen die Hormontherapie mit einer bilateralen Orchiektomie kombiniert wurde, lagen vom ersten Jahr nach Therapiebeginn über denen nach alleiniger Hormontherapie.

In der graphischen Darstellung der Abbildung 13 wurde berücksichtigt, ob eine TUR von Prostatagewebe vorgenommen worden war. Wurde eine TUR in die Behandlung eingeschlossen, so ergaben sich höhere Überlebensraten als ohne diesen Eingriff. So liegt die 5-jährige Überlebensrate mit 25 % deutlich über der von 13,5 %, die ohne Resektion erreicht wurde.



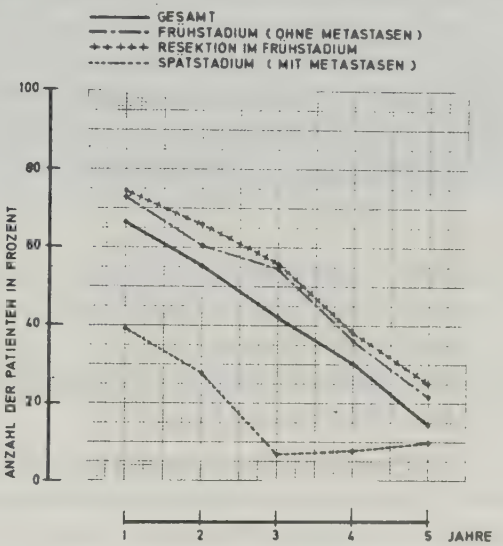
ÜBERLEBENSRATEN

EINFLUSS DER RESEKTION VON PROSTATAGEWEBE AUF DIE PROGNOSE VON PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM AN DER CHIRURG. UNI. KLINIK WÜRZBURG

ABB. 13

In einer abschließenden Betrachtung (Abb. 14) wurde die Überlebenszeit der Prostatacarcinompatienten in Beziehung zum Carcinomstadium gesetzt.

Es konnte gezeigt werden, daß beim Prostatacarcinom dann höhere Überlebensraten erreicht wurden, wenn das Carcinom im Frühstadium diagnostiziert und behandelt werden konnte. Die Überlebensraten der Patienten mit einem metastasierenden Carcinom lagen dagegen deutlich niedriger.



ÜBERLEBENSRATEN

PROGNOSE DES PROSTATACARCINOMS IN ABHÄNGIGKEIT VOM CARCINOMSTADIUM.
ERGEBNISSE AUS DER CHIRURG. UNI. KLINIK WÜRZBURG

ABB. 14

72,7 % der Patienten mit einem lokalisierten Carcinom der Prostata überlebten das erste Jahr gegenüber nur 39,3 % der Patienten mit einem metastasierenden Carcinom. Die entsprechenden Werte für 2 Jahre liegen bei 60,3 % gegenüber 28 % und für 3 Jahre bei 54,4 % gegenüber nur 6,7 %. 4 Jahre überlebten 35,7 % der Patienten mit einem lokalisierten und 7,7 % der Patienten mit einem metastasierten Carcinom. 5 Jahre und länger lebten 21,5 % der Patienten mit einem Frühstadium des Carcinoms gegenüber 10 % mit einem Carcinom, das bereits Metastasen gesetzt hatte.

Wie in Abbildung 13 konnte auch in Abbildung 14 der günstige Effekt der Resektion von Prostatagewebe aufgezeigt werden. Die Überlebensraten bei lokalisiertem, streng begrenztem Prostatacarcinom lagen nach einer TUR um rund 5% höher als die entsprechenden Überlebensraten bei den Patienten, bei denen dieser Eingriff nicht vorgenommen worden war. Die 5-jährige Überlebensrate nach einer TUR bei noch nicht metastasiertem Prostatacarcinom lag bei 25%.

Der erste Fall einer radikalen retropubischen Prostatektomie aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Bis zum Sommer 1969 wurden in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg alle Prostatacarcinome konservativ behandelt. Im August 1969 konnte erstmals bei einem 54-jährigen Patienten eine Radikaloperation der Prostata durchgeführt werden. Über diesen Fall sei im Anschluß an die Darstellung der bisherigen Ergebnisse berichtet.

Im Frühjahr 1969 kam der damals 54-jährige Patient erstmals zur Klinikaufnahme. Aus seiner Anamnese waren seit einigen Jahren bestehende prostatische Obstruktionen und seit 6 Monaten ein Ziehen in der Leistengegend und im suprapubischen Bereich zu entnehmen. Die urologische Untersuchung erbrachte eine rechtsseitige, stark vergrößerte, derbe, aber druckindolente Epididymis. Die Prostata schien vergrößert, jedoch benigne. Alle Laborwerte waren unauffällig, die Phosphatasen lagen im Normbereich.

Bei dem Patienten wurde eine TUR vorgenommen, bei der 14g Prostatagewebe entfernt wurde. Der postoperative Verlauf war ungestört. Die

Histologie erbrachte jedoch überraschend "ein hochdifferenziertes Adenocarcinom bei adenomatöser Prostatahypertrophie".

Da röntgenologisch kein Hinweis auf Metastasen vorlag, alle Laborwerte unauffällig waren, beide Phosphatasen normale Werte aufwiesen, der Patient erst 54 Jahre alt war und sich in gutem Allgemeinzustand befand, und da die Samenblasen frei von Carcinomausläufern schienen, entschloß man sich zu einer Radikaloperation.

Der Patient wurde retropubisch prostatektomiert. Der postoperative Verlauf war komplikationslos und beinahe afebril. Die Histologie bestätigte das bereits diagnostizierte hochdifferenzierte Adenocarcinom. Im Bereich der Samenblasen konnten Tumorausläufer nicht gefunden werden.

Die nach Entfernung des Dauerkatheters aufgetretene Harninkontinenz konnte noch in der Klinik weitgehend behoben werden, so daß der Patient 4 Wochen nach der Operation beschwerdefrei entlassen werden konnte.

Bei mehreren Kontrolluntersuchungen war der Patient weiterhin beschwerdefrei, völlig harnkontinent und wies keinerlei Harnwegsinfekte auf. Es bestand kein Anzeichen für ein Carcinomrezidiv.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Häufigkeit

In den vergangenen Jahren stieg die Zahl derer, bei denen ein Prostatacarcinom diagnostiziert wurde, stetig an. Diese Tatsache ist der Literatur zu entnehmen (BROSIG, NAGEL, SCHRÖDER), geht aber ebenso aus den für die Urologische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg durchgeführten Untersuchungen hervor.

In der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg wurden zwischen 1955 und 1962 jährlich durchschnittlich 7 Patienten mit einem Prostatacarcinom diagnostiziert und stationär behandelt. Für die Zeit von 1963 bis 1967 stieg die Zahl auf durchschnittlich 18 Patienten pro Jahr.

Da es für eine absolute Zunahme des Prostatacarcinoms keinen Anhalt gibt, dürfte dieser relative Anstieg einmal auf die allgemeine Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartungen zurückzuführen sein, was seinerseits zu einem Anstieg der klinisch manifest werdenden Prostatacarcinome geführt hat. Zum anderen machen sich aber sicherlich auch die Fortschritte in der Prostatacarcinomdiagnostik positiv bemerkbar.

Altersaufbau

Das Durchschnittsalter der Prostatacarcinompatienten bei den verschiedenen Autoren liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (HEER und TSIMITAKIS, SZENDRÖI und BALOGH).

Bei den eigenen Untersuchungen ergab sich ein relativ hohes Durchschnittsalter von 67,3 Jahren. 44,2% aller Patienten mit einem Prostatacarcinom, die den eigenen Untersuchungen zugrunde lagen, waren

älter als 70 Jahre. Bei SZENDRÖI und Mitarbeiter waren dagegen lediglich 25 % der Patienten über 70 Jahre alt. Diese Unterschiede im Altersaufbau machen sich natürlich hinsichtlich Therapie und Prognose bemerkbar. Hierauf wird später im Zusammenhang noch eingegangen werden.

Eigene Untersuchungen haben bezüglich des Alters gezeigt, daß das Carcinom der Prostata um so gefährlicher zu sein scheint, je jünger der Patient ist, bei dem das Carcinom diagnostiziert wird. Bei jüngeren Patienten hatte das Carcinom wesentlich häufiger zu röntgenologisch nachweisbaren Metastasen geführt als bei älteren. So waren bei 3 von 4 Patienten unter 56 Jahren Carcinommetastasen nachweisbar. Im Gegensatz dazu fanden sich bei nur 3 von 32 Patienten jenseits des 75. Lebensjahres Metastasen.

Symptomatik des Prostatacarcinoms

Das Prostatacarcinom beginnt mit einem symptomlosen und beschwerdefreien Intervall. Erste Symptome treten relativ spät auf, nämlich dann, wenn das Carcinom auf Grund seiner Größe und Lage zu einem Abflußhindernis geworden ist oder infolge seines infiltrativen Wachstums die Prostatakapsel gesprengt hat.

Als erste Symptome werden entsprechend dieser Entwicklung hauptsächlich prostatische Obstruktionsbeschwerden angegeben (JAMESON, PALOMO, SMITH). Die Feststellung konnte ebenso auf Grund eigener Untersuchungen gemacht werden. Bemerkenswert ist, daß es bei 64 % der untersuchten Patienten zu einer deutlichen Restharnbildung gekommen war, und daß die Beschwerden bei jedem 4. Patient sogar bis zur totalen Harnsperre geführt hatten.

Spätsymptome wie Gewichtsverluste, Hämaturien, ischiasähnliche Schmerzen oder Ödembildungen an den Extremitäten werden von einzelnen Autoren in unterschiedlicher Häufigkeit angegeben. So traten

bei den Prostatacarcinompatienten von SZENDRÖI und Mitarbeiter Gewichtsverluste (bei 48 %) deutlicher hervor, bei PALOMO waren es mehr die Hämaturien (bei 30 %). Bei den eigenen Untersuchungen traten schließlich die ischiasähnlichen Schmerzen deutlicher hervor als Gewichtsverluste oder Hämaturien.

Diese Unterschiede sind sicherlich dadurch mitbedingt, daß es sich hierbei um relativ subjektive Angaben des Patienten handelt, dieser demnach entsprechend seiner Einstellung zu seiner Krankheit Einfluß auf die Statistik nehmen kann. Man sollte wissen, daß es die oben angeführten Symptome beim Prostatacarcinom durchaus geben kann, man sollte sie aber nicht überbewerten.

In diesem Zusammenhang muß auf Beobachtungen hingewiesen werden, wie sie PALOMO sowie SZENDRÖI und BALOGH gemacht haben, wie sie aber auch durch eigene Untersuchungen bestätigt werden konnten. PALOMO hat feststellen können, daß 50 % seiner Prostatacarcinompatienten wenigstens 1 Jahr lang Beschwerden von Seiten der Prostata verspürt hatten, ehe sie wegen dieser Beschwerden einen Arzt konsultierten. Auch wenn die diesbezüglichen eigenen Ergebnisse niedrigere Werte aufweisen, so waren immer noch 25 % der Patienten später als 1 Jahr nach den ersten Symptomen zum Arzt gegangen.

Die Aufklärung der Öffentlichkeit über die Schwere des Krankheitsbildes hat zwar seit 1945, dem Erscheinungsjahr der PALOMO'schen Arbeit, Fortschritte gemacht. Dennoch muß auch heute sehr eindringlich auf ein frühzeitiges Erkennen und damit eine rechtzeitige Behandlung des Prostatacarcinoms hingewirkt werden.

Klinikdiagnostik des Prostatacarcinoms

1. Rektale Palpation und Probebiopsie

Nicht nur die Patienten müssen eingehender über das Prostatacarcinom aufgeklärt werden und dazu gebracht werden, bei ersten Symptomen einen Arzt zu konsultieren. In solch einem Fall ist das Carcinom meist schon über die Prostatakapsel hinaus gewachsen und der Zeitpunkt für eine operative Ausräumung überschritten.
Es sollte vielmehr ebenso zur Routineuntersuchung jedes Arztes gehören, in die Aufnahmeuntersuchung jedes Mannes jenseits des 40. Lebensjahres die rektale Tastung der Prostata einzubeziehen. Nur so können Prostatacarcinome in ihrem Frühstadium erkannt werden.

Um die Prostatacarcinomfrüherkennung ein entscheidendes Stück voran zu bringen, müßte jeder Mann über 40 Jahren nach dem Motto von ALKEN: "Was der Frau recht ist, ist dem Mann billig!" zu einer jährlichen urologischen Kontrolluntersuchung aufgerufen werden.
Allein durch die rektale Tastuntersuchung können bis zu 100 % positiv richtige Diagnosen für das Prostatacarcinom gestellt werden (BELT und SCHRÖDER). Die eigenen Untersuchungen haben mit 86 % positiv richtigen Ergebnissen ebenfalls einen hohen diagnostischen Aussagewert erbracht.

Daß man sich aber nicht allein auf die Tastuntersuchung verlassen sollte, haben Nachuntersuchungen von MOSTOFI gezeigt. Bei 76 % aller histologischen Untersuchungen fand sich "mehr Tumor als klinisch vermutet" worden war.

Welche Art von Probebiopsie man bevorzugen soll, hängt in jedem Fall vom Operateur ab. Ein guter Operateur wird es mit jeder Methode zu einer hohen Treffsicherheit bringen (EMMETT, KLOSTERHALFEN).

Pathologie

Dadurch, daß die üblichen Kriterien der morphologischen Carcinomdiagnostik in den Primärstadien des Prostatacarcinoms häufig fehlen (NAGEL), ist eine histologische Einteilung nicht immer einfach. Darauf muß man Rücksicht nehmen, wenn man die Angaben einzelner Autoren über die Histologie des Prostatacarcinoms miteinander vergleicht.

Es ist aber bei aller Zurückhaltung auffällig, daß das Adenocarcinom nach SZENDRÖI und BALOGH über 80 % aller Carcinome der Prostata ausmacht, nach HEER und TSIMITAKIS hingegen nur 40,8 %. Auch nach den eigenen Untersuchungen lag der Anteil der Adenocarcinome mit 69 % relativ niedrig. Ob diese Unterschiede auf eine unterschiedliche Untersuchungstechnik oder auf eine unterschiedliche Beurteilung zurückzuführen sind, muß hier offen bleiben.
Um ein größeres Maß an Übereinstimmung und damit eine weltweite Verwertbarkeit der Ergebnisse einzelner Autoren erzielen zu können, sollte man auf eine international gültige und auch einzuhaltende pathologisch-histologische Einteilung des Prostatacarcinoms hinarbeiten.

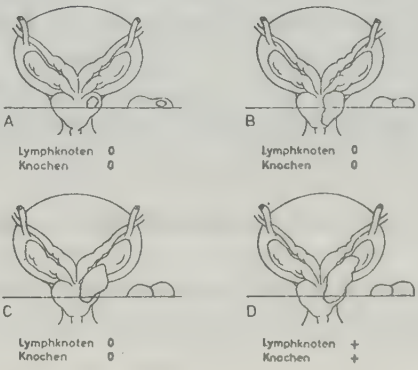
Aber nicht nur in der Pathologie des Prostatacarcinoms sollte man sich um eine einheitliche Beurteilung bemühen. Ebenso wünschenswert erscheint eine einheitliche Stadieneinteilung des Carcinoms. Die folgende Stadieneinteilung, die FLOCKS auf dem Symposion über das Prostatacarcinom in Berlin 1969 erläuterte, scheint hier vorteilhaft zu sein (Abb. 15 s.S. 52):

Stadium A: isolierter Knoten, der vollständig auf die Prostata beschränkt ist; keine Metastasen in Lymphknoten oder Knochen.

Stadium B: Befall eines oder beider Lappen, Ca aber beschränkt auf die Prostata; keine Metastasen in Lymphknoten oder Knochen.

Stadium C: das Ca hat die Kapsel überschritten; keine Metastasen in Lymphknoten oder Knochen.

Stadium D: das Ca hat die Kapsel überschritten; Metastasen in Lymphknoten und Knochen.



STADIENEINTEILUNG
DES PROSTATA-CARCINOMS NACH FLOCKS
ABB. 15

2. Röntgenuntersuchung auf Metastasen

Die Häufigkeit der röntgenologisch nachweisbaren Metastasen bei Prostatacarcinompatienten wird in der Literatur mit 26 - 36 % angegeben (v.HAYEK u. Mitarb., HEER u. Mitarb., HANSCHKE u. Mitarb.). Diese Angaben stimmen mit den eigenen Untersuchungen überein, wonach bei 34 % der Patienten Metastasen von Seiten des Prostatacarcinoms gefunden worden waren.

In Tabelle 4 wurde eine Gegenüberstellung der Angaben aus der Literatur und den eigenen Ergebnissen vorgenommen. Die auffälligsten Unterschiede zeigen die Angaben von HANSCHKE und Mitarbeitern auf der einen und die eigenen Untersuchungsergebnisse auf der anderen Seite.

	BOEMINGHAUS	v HAYEK	HEER	HANSCHKE	EIGENE UNTERSUCHUNGEN
METASTASENHÄUFIGKEIT		36 %	32 %	25,8 %	34 %
KNOCHENMETASTASEN	60 %		83,5 %		66 %
LWS				59 %	
BECKEN				45 %	82 %
FEMUR				8,4 %	
KN. THORAX				2,6 %	26 %
WEICHTEILMETASTASEN	30 %				34 %
LUNGE				3,2 %	28 %
LEBER				1,3 %	10 %

VERGLEICH DER METASTASEN NACH HÄUFIGKEIT UND ART

ZWISCHEN DEN ANGABEN EINZELNER AUTOREN UND DEN EIGENEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSEN.

TAB 4

Einmal fällt auf, daß zwar der Befall des Beckengürtels mit Prostatacarcinommetastasen in beiden Fällen sehr häufig ist, daß aber der knöcherne Thorax nur bei 2,6 % der Patienten von HANSCHKE gegenüber bei 26 % der Patienten befallen war, die dieser Arbeit zugrunde liegen. Ebenso auffällig ist die unterschiedliche Verteilung der Weichteilmetastasen, die sich nach HANSCHKE in 3,2 % der Fälle in der Lunge und nur in 1,3 % in der Leber abgesiedelt hatten. Bei den eigenen Untersuchungen handelte es sich in 28 % der Fälle um Lungen- und in 10 % der Fälle um Lebermetastasen.

Diese unterschiedliche Verteilung ist erstaunlich, zumal das Durchschnittsalter der Patienten von HANSCHKE und Mitarbeitern mit 68,8 Jahren noch über dem der Patienten der eigenen Arbeit lag.

Untersuchungen über das Verhalten der BSG bei Prostatacarcinom-metastasen haben - nicht überraschend - gezeigt, daß die Höhe der BSG dem Tumorstadium durchaus proportional ist. Dennoch muß man mit Abweichungen von dieser Regel rechnen. So hatten auch bei den eigenen Untersuchungen 6 % der Patienten Metastasen ohne eine begleitende BSG-Beschleunigung.

3. Laboruntersuchungen

Phosphatasen

Der Bestimmung der Phosphatasen wird immer noch eine große Bedeutung in der Prostatacarcinomdiagnostik beigemessen. Man sollte sich jedoch vor einer Überbewertung dieser Untersuchung hüten.

Etwa die Hälfte aller Prostatacarcinompatienten hat nach Angaben aus der Literatur normale Werte für die saure Phosphatase (HANSCHKE u. Mitarb., SZENDRÖI und BALOGH). Ebensooft lag nach HANSCHKE die alkalische Phosphatase bei den Prostatacarcinomkranken im Normbereich. Eigene Untersuchungen haben für die Urologische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg Resultate ergeben, die den Ergebnissen aus der Literatur entsprechen.

Zur Erkennung von Frühstadien des Prostatacarcinoms scheint sich die Bestimmung der Phosphatasen noch weniger zu eignen, denn in 70 - 90 % der Fälle ohne Metastasen liegen nach SULLIVAN sowie HEER und TSIMITAKIS die Werte für die alkalische und für die saure Phosphatase im Normbereich. KLOSTERHALFEN hat sogar bei allen Patienten gefunden, daß sich das Prostatacarcinom anfänglich ohne eine begleitende Erhöhung der Phosphatasen entwickelte.

Die eigenen Ergebnisse weichen von diesen Angaben deutlich ab, denn hier fielen beide Werte zusammen auch schon bei noch streng lokalisiertem Carcinom in etwa der Hälfte aller Fälle pathologisch aus. Die einzige Erklärung für diesen Unterschied könnte eine unterschiedliche Fest-

legung der oberen Normgrenze bei den einzelnen Autoren sein. Ein eindeutiger Beweis dafür konnte jedoch nicht erbracht werden.

Die eigenen Untersuchungen haben sich eingehend auf die Beziehung zwischen Carcinommetastasen und der Höhe der Phosphatasen erstreckt. Hinsichtlich der sauren Phosphatase hat sich gezeigt, daß in knapp der Hälfte der Fälle (45,5 %) bei erhöhten sauren Phosphatasewerten (> 0,66 MME) Carcinommetastasen nachweisbar waren. Andererseits hatten sich aber auch bei 26,2 % der Patienten mit normalen sauren Phosphatasewerten Metastasen aufzeigen lassen. Insofern dürften die Prostatacarcinommetastasen wenig Einfluß auf die Höhe der sauren Phosphatase haben. Für hohe saure Phosphataswerte (> 2,0 MME) hat sich dann jedoch eine deutlichere Beziehung herausgestellt. So waren in etwa 75 % der Fälle mit solch hohen Werten Metastasen von Seiten der Prostata nachweisbar.

Eine signifikante Abhängigkeit hat sich zwischen Prostatacarcinommetastasen und der alkalischen Phosphatase ergeben. In knapp 75 % der Fälle mit erhöhten Werten für die alkalische Phosphatase (> 2,66 MME) waren röntgenologisch auch Metastasen nachweisbar. Bei Werten oberhalb 4,0 MME lagen bei nahezu allen Patienten Metastasen vor.

Eine direkte Gegenüberstellung von saurer und alkalischer Phosphatase hat deutlich gemacht, daß man trotz der Schwächen dieser Methode sowohl die saure als auch die alkalische Phosphatase bestimmen sollte. Die saure Phosphatase hat in 50 % der Fälle auf ein Prostatacarcinom hingewiesen. Die erhöhte alkalische Phosphatase hat zusätzlich einen deutlichen Hinweis auf Carcinommetastasen gegeben.

Zu den allgemeinen Einschränkungen kommt eine rein organisatorische Schwierigkeit, die darin besteht, daß jede Klinik eigene obere Normgrenzen für die Phosphatasen festsetzt, nach denen sie sich richtet. Es

müssen zwangsläufig unterschiedliche Ergebnisse entstehen, auch wenn der Inhalt derselbe sein kann. Hier sollte man sich um eine einheitliche Regelung bemühen, damit auch diesbezügliche Vergleiche angestellt werden können.

Blutuntersuchungen

Die Angaben über eine beschleunigte BSG beim Prostatacarcinom liegen bei etwa 80 % (HANSCHKE u. Mitarb.) und entsprechen den eigenen Untersuchungsergebnissen, denen zufolge sogar bei über 90 % der Fälle die BSG beschleunigt war.
Die Angaben von HANSCHKE und Mitarbeitern und die eigenen Ergebnisse hinsichtlich des Blutbildes zeigen deutliche Differenzen auf. So hatten 32 % der Patienten von HANSCHKE, aber 50 % der Patienten der Würzburger Chirurgischen Universitätsklinik mit Prostatacarcinom eine Anämie mit Hämoglobinwerten unter 80 %.

Urinuntersuchungen

Das Auffälligste an diesbezüglichen eigenen Untersuchungen war die Tatsache, daß im Sediment von 62 % der Patienten Leukocyten und ebensooft Erythrocyten nachweisbar waren. Aus dem Urin von rund der Hälfte der Patienten konnten Bakterien gezüchtet werden. Ob sich dieser Sedimentbefund zu einem großen Teil auf Katheterisierungen zurückführen läßt, die vor der Klinikaufnahme lagen, läßt sich nicht sagen, da Befragungen der Patienten in dieser Richtung nicht vorgenommen werden konnten.

Therapie

Radikaloperation

Nach vergleichenden Angaben aus der Literatur werden die besten Behandlungserfolge beim Prostatacarcinom durch die Radikaloperation der Prostata erzielt. Ein solcher chirurgischer Eingriff stellt die einzige

Möglichkeit der Dauerheilung dar. Da aber die Radikaloperation nur im Primärstadium des Carcinoms erfolgversprechend sein kann, muß auf die Früherkennung des Prostatacarcinoms sehr großer Wert gelegt werden. In diesem Zusammenhang sei noch einmal die diagnostische Bedeutung der rektalen Palpation der Prostata hingewiesen, die als leicht durchführbare Untersuchung geeignet ist, ein Prostatacarcinom in seinem Frühstadium zu erkennen.

Eine Diskussion der Überlebensrate nach der Radikaloperation der Prostata kann im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgen, da in dem untersuchten Zeitraum von 1955 bis 1967 in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg kein Patient radikal operiert wurde. Erst 1969 wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg ein Patient mit einem Prostatacarcinom radikal operiert. Dieser Fall liegt zu kurz zurück, um prognostische Angaben machen zu können.

Amerikanische Statistiken legen die Erfolge nach radikaler Prostatektomie überzeugend dar (SCOTT, BERLIN, CULP u.a.). Wenn aber, um die Überlegenheit der Radikaloperation gegenüber anderen therapeutischen Maßnahmen herauszustreichen, Vergleiche zwischen der Radikaloperation und der Hormontherapie angestellt werden (JEWETT, CULP), so darf man diese Ergebnisse nicht einseitig betrachten. Solch ein Vergleich muß von Anfang an für die Radikaloperation und gegen die Hormontherapie sprechen, denn radikal operiert werden nur ausgewählte Patienten, mit Hormonen behandelt hingegen alle, auch wenn sie älter als 70 Jahre sind oder das Carcinom in einem fortgeschrittenen Stadium vorliegt.

Hormontherapie

Die Hormontherapie, die allgemein als "die" Palliativmaßnahme beim Prostatacarcinom galt, ist durch Untersuchungen der 'American Veterans Administration Co-operativ Urological Research Group' aus dem Jahr 1967

erneut zur Diskussion gestellt worden (ARDUINO u. Mitarb., MELLINGER u. Mitarb.). Auch wenn die Ergebnisse inzwischen nicht mehr allgemein anerkannt, ja sogar stark angezweifelt werden (NAGEL), sei darauf hingewiesen, daß diese Gruppe bei der Therapierung ihrer Prostatacarcinompatienten mit Hormonen gehäuft Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Versagen gefunden hat. Für das eigene Krankengut konnten diesbezügliche Untersuchungen nicht angestellt werden, da lediglich in 3 Fällen die Todesursache bekannt geworden war.

Die eigenen Untersuchungen hinsichtlich der Überlebenszeiten der mit Hormonen behandelten Patienten stimmen, auch wenn zahlenmäßig Unterschiede bestehen, mit denen anderer Autoren überein. Dies geht aus Tabelle 5 hervor. Daß die eigenen Ergebnisse dabei insgesamt relativ niedrig ausfielen, mag einmal an dem hohen Durchschnittsalter der Patienten liegen, zum anderen macht sich hier sicherlich der große Anteil der bereits metastasierten Prostatacarcinome bemerkbar. Übereinstimmend mit Angaben in der Literatur konnte am eigenen Krankengut gezeigt werden, daß die Überlebensraten beim lokalisierten Prostatacarcinom um 10 - 20 % höher waren als beim metastasierenden Carcinom.

Untersuchungen von EMMETT und Mitarbeitern über die Auswirkungen der bilateralen Orchiektomie auf die Prognose des Prostatacarcinoms haben einen allgemein günstigen Effekt in all den Fällen erbracht, in denen die Orchiektomie im Primärstadium des Carcinoms vorgenommen worden war. Bei einem metastasierenden Prostatacarcinom haben sich dagegen durch die Kastration keine Besserungen hinsichtlich der Prognose erzielen lassen.

Nach den eigenen Untersuchungen hat entgegen den Angaben von EMMETT die Kastration nicht nur im Primärstadium einen günstigen prognostischen Effekt gezeigt. Auch bei Patienten, bei denen das Carcinom zu Metastasen geführt hatte, fielen die Überlebenszeiten nach der Kastration besser aus als ohne diesen Eingriff.

AUTOR	JAHR	ÜBERLEBENSRATEN IN PROZENT				
		1 JAHR	2 JAHRE	3 JAHRE	5 JAHRE	7 JAHRE
HUGGINS, C. U MITARBEIT	1941		45		25	
NESBIT, W C U. MITARBEIT	1950			50,5	33	
EMMETT, J. L. U MITARBEIT.	1960				32,5	14,9 (10 JAHRE)
HEER, H U MITARBEIT	1962	81,8	60,5	41,2	20,8	
SZENDROI, Z U. MITARBEIT.	1965	95	85,5	75,8	50	
v. HAYEK, H U MITARBEIT	1967			41,2	40	16,7
HANSCHKE, H.J U MITARBEIT.	1968		76,8		34,2	17
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	1969	66,3	55,2	42,3	14,8	

ÜBERLEBENSRATEN

EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE UBER DIE UBERLEBENSDAUER VON PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM IM VERGLEICH ZU DEN ERGEBNISSEN ANDERER AUTOREN

TAB. 5

Dieses Ergebnis zeigt, daß man - entsprechend der Forderung von KLOSTERHALFEN - bei jedem Patienten mit einem Prostatacarcinom, das konservativ behandelt wird, eine bilaterale Orchiektomie vornehmen sollte. Dadurch kommt es zur völligen Ausschaltung der Androgene des Hodens und somit einer carcinomfördernden Komponente.

Aber nicht nur die Orchiektomie hat einen günstigen Einfluß auf das Schicksal der Patienten. Nach eigenen Ergebnissen hat sich bei allen

Patienten, bei denen wegen des Abflußhindernisses durch die vergrößerte Prostata eine TUR notwendig wurde, gezeigt, daß dieser Eingriff einen ebenfalls günstigen Einfluß hatte.

Man muß diesen Befund dahingehend deuten, daß durch die TUR einer aufsteigenden Harnwegsinfektion und ihren Komplikationen entgegengewirkt wird. Die TUR hat demnach nicht nur einen diagnostischen Nutzen, indem Prostatagewebe zur histologischen Diagnose gewonnen wird; es kommt nach EMMETT ein günstiger prophylaktischer und therapeutischer Effekt hinsichtlich einer Harnwegsinfektion hinzu.

Zum Schluß sei auf ein Problem aufmerksam gemacht, das bislang im Schrifttum kaum beachtet wurde, in der Zukunft aber eine größere Rolle spielen kann.

Das auffälligste Ergebnis einer schriftlichen Befragung der noch lebenden Patienten der eigenen Untersuchungsreihe ergab, daß 30 % der Patienten ihre in der Klinik verordneten Östrogentabletten entweder gleich nach der Klinikentlassung oder kurze Zeit später eigenmächtig abgesetzt hatten. Dieser Tatsache muß Rechnung getragen werden, denn nur die regelmäßige und lebenslange Einnahme kann den erhofften therapeutischen Nutzen zeigen.

Vielleicht muß man in Zukunft dazu übergehen, das jeweilige Hormonpräparat zu injizieren, um so eine Kontrolle zu bekommen. JÖNSSON hat inzwischen mit einem solchen Präparat (Estradurin) erste Erfolge erzielt und bei seinen Prostatacarcinompatienten 5-jährige Überlebensraten erreicht, die deutlich über denen der bislang gebräuchlichen Hormontherapie liegen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Nach Erörterung der zur Frage stehenden Problematik hinsichtlich der Symptomatik, Therapie und Prognose des Prostatacarcinoms wurde ein Überblick über die in der Literatur angeführten Untersuchungsergebnisse in bezug auf die Aufgabenstellung dieser Arbeit gegeben.

Das eigene Untersuchungsmaterial bestand aus 147 Patienten, die zwischen 1955 und 1967 wegen eines histologisch gesicherten Prostatacarcinoms in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg stationär behandelt worden waren. In allen Fällen wurde lediglich die stationäre Erstaufnahme wegen dieses Leidens berücksichtigt.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 67, 3 Jahren. Der jüngste Patient war 52, der älteste 86 Jahre alt.

Das Carcinom der Prostata hat sich als um so gefährlicher erwiesen, je jünger die betreffenden Patienten waren. 3 von 4 Patienten unter 56 Jahren hatten bereits röntgenologisch faßbare Metastasen im Gegensatz zu nur 3 von 32 Patienten jenseits des 75. Lebensjahres.

Erste Symptome von Seiten der Prostata treten relativ spät auf und äußern sich im allgemeinen in prostatischen Obstruktionen. Als Spätsymptome treten ischiasähnliche Beschwerden, Gewichtsverluste und Ödeme der Extremitäten hinzu.

34 % der dieser Arbeit zugrunde liegenden Prostatacarcinompatienten hatten röntgenologisch nachweisbare Metastasen. Deutliche Abweichungen zwischen den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen und den eigenen bestanden in der Verteilung von Knochen- und Weichteilmetastasen. Bei den eigenen Untersuchungen wurde die Lunge in 28 % und die Leber in 10 % der Fälle befallen gegenüber nur 2 - 3 % bei anderen Autoren.

Die Diagnose des Prostatacarcinoms im Frühstadium wird durch die rektale Palpation gestellt. Diese Untersuchung sollte daher bei jedem Mann jenseits des 40. Lebensjahres in etwa jährlichen Intervallen routinemäßig vorgenommen werden.

Die Bestimmung der sauren Phosphatase erbrachte in 44,9 % der Fälle pathologische Werte (> 0,66 MME). In dieser Gruppe mit erhöhten Werten für die saure Phosphatase hatte das Carcinom in 45,5 % der Fälle zu nachweisbaren Metastasen geführt.

Bei 33,3 % aller Patienten fiel die Bestimmung der alkalischen Phosphatase pathologisch aus (> 2,66 MME). In der Gruppe mit erhöhten Werten für die alkalische Phosphatase hatten 73,5 % der Patienten Carcinommetastasen.

Bei einer Gegenüberstellung von saurer und alkalischer Phosphatase ergaben sich bei 32,8 % der Patienten normale Werte für die beiden Phosphatasen. Auf der anderen Seite hatten 24,5 % aller Patienten sowohl erhöhte Werte für die saure als auch für die alkalische Phosphatase. Es konnte eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Höhe der alkalischen Phosphatase und Prostatacarcinommetastasen aufgezeigt werden.

Blutuntersuchungen zeigten bei über der Hälfte aller Patienten mit einem Krebs der Prostata eine Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) über 40 mm/2.Std.n.W.. 51 % der Patienten hatten eine Anämie mit Hämoglobinwerten unter 80 %. Bei 43 % aller Patienten lag eine Leukocytose mit Leukocytenwerten über 8 000 vor.

Im Urinsediment wurden in über 60% der Fälle Erythrocyten und ebensooft Leukocyten gefunden. Bei etwa der Hälfte der Patienten bestand zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme eine Bakteriurie.

Mit Ausnahme von 5 Patienten, die mit Cyren-A-Implantationen behandelt worden waren, wurden die Patienten mit einem Carcinom der Prostata in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitäts-

klinik Würzburg, die für diese Arbeit ausgewertet wurden, mit Diäthylstilbendiphosphat (Honvan) behandelt. Es wurde normalerweise mit intravenösen Infusionen von täglich 1 000 - 1 200 mg über 7 - 10 Tage begonnen. Anschließend wurden alle Patienten auf Tabletten desselben Präparates umgestellt.

Die verordneten Tabletten, die usque ad finem verordnet wurden, nahmen lediglich 70 % der Patienten regelmäßig und ohne Unterbrechung. 30 % der Kranken hatten die Medikation eigenmächtig abgesetzt. Dies erbrachte eine Befragung der noch lebenden Patienten dieser Untersuchungsreihe.

98 der 147 Patienten konnten auf Grund von ausgefüllt zurückgesandten Fragebogen für die weitere Auswertung berücksichtigt werden. 55 % der Patienten überlebten zwei Jahre, 42 % 3 Jahre, 30 % 4 Jahre und 15 % der Patienten 5 Jahre.

Die Überlebensraten der Patienten mit einem streng lokalisierten Carcinom der Prostata lagen um 10 - 20 % über denen der Patienten, bei denen das Carcinom schon zu Metastasen geführt hatte.

Hinsichtlich der Prognose hatte eine kombinierte Therapie mit Östrogenen und Kastration einen günstigeren Effekt als die alleinige Hormontherapie Die Überlebensraten nach alleiniger Hormontherapie lagen für 2 Jahre bei 44 % gegenüber aber rund 60 % bei kombinierter Therapie.

Außerdem konnte ein ebenfalls günstiger Effekt der transurethralen Prostataresektion (TUR) aufgezeigt werden. So lag die Überlebensrate über 5 Jahre für die Prostatacarcinompatienten, die transurethral reseziert worden waren, mit 25 % deutlich über den 13,5 %, die für die nichtresezierten Patienten errechnet wurde.

Die Untersuchungen machten zusätzlich deutlich, daß die Voraussetzung für eine exakte statistische Untersuchung auf breiter kooperativer Basis eine allgemein gültige Stadieneinteilung des Prostatacarcinoms und eine genaue und einheitliche histologische Differenzierung dieses Neoplasmas ist.

Die Arbeit hat gezeigt, daß eine wesentliche Verbesserung der Behandlung und Prognose des Prostatacarcinoms nur erreicht werden kann, wenn die Frühdiagnostik durch regelmäßige rektale Routineuntersuchungen aller Männer jenseits des 40. Lebensjahres intensiviert wird. Die Frühdiagnose ist die einzige Voraussetzung für die radikale Prostatektomie. Auf Grund derartiger Bemühungen konnte 1969 in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg erstmals eine radikale Prostatektomie erfolgreich ausgeführt werden.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Frohmüller danke ich für die Überlassung des Themas und seine wohlwollende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. E. Kern danke ich für die Übernahme des Korreferates.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ABLIN, R.F.: zit. nach Schröder

ALKEN, C.E.: Zur Radikaloperation des Prostatakarzinoms
Urologe 1:120-23, 1962

ARDUINO, L.J., J.C.BAILAR III; L.E.BECKER et.al.: Carcinoma of the prostate: treatment comparisons
J.Urol. 98:516-22, 1967

ATHERTON, L.D. und L.ATHERTON: Aggressive surgerey for carcinoma of the prostate
J.Urol. 91:294-97, 1964

BAGSHAW, M.A.: zit. nach Schröder

BALOGH, F.: Über eine seltene Komplikation nach Behandlung mit Honvan
Zschr.Urol. 53:505-08, 1960

BAUER, K.M.: Therapie des Prostatakarzinoms
Dtsch.med.Wschr. 89:2149-50, 1964

BELT, E.: Radical perineal prostatectomy in early carcinoma of the prostate
J.Urol. 48:287-97, 1942

BELT, E. und F.H.SCHRÖDER: Totale perineale Prostatektomie bei 398 Patienten mit Prostatacarcinom
Urologe 9:65-68, 1970

BENNINGHOFF, A. und K.GOERTTLER: Lehrbuch der Anatomie des Menschen
Bd.II, 8.Auflg., 1967
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien

BERLIN, B.B., P.M.CORNWELL, R.R.CONELLY und H.EISENBERG: Radical perineal prostatectomy for carcinoma of the prostate. Survival in 143 cases treated from 1935 to 1958
J.Urol. 99:97-101, 1968

BOEMINGHAUS, H.: Urologie, Operative Therapie, Klinik-Indikation
Bd.II, 3.Auflg., 1960
Werk-Verlag Dr.Banaschewski, Düsseldorf

BROSIG, W.:	zit. nach Schröder
CULP, O.S.:	Radical perineal prostatectomy for early carcinoma Surg. Clin. N. Amer. 31:1091-1110, 1951
CULP, O.S.:	Radical perineal prostatectomy: its past, present and possible future J. Urol. 98:618-626, 1968
EMMETT, J.L., L.F. GREENE und A. PAPANTONIOU:	Endocrine therapy in carcinoma of the prostate gland: 10-years survival studies J. Urol. 83:471-84, 1960
EMMETT, J.L., K.W. BARBER und R.J. JACKMAN:	Transrectal biopsy to detect prostatic carcinoma: a review and report of 203 cases J. Urol. 87:460-72, 1962
FEENEY, M.J., R.B. MULLENIX, R.J. PRENTISS und G.E. HOWE:	Total perineal prostatectomy for carcinoma Calif. Med. 106:372-74, 1967
FLOCKS, R.H.:	Combination therapy for localized prostatic cancer J. Urol. 89:889-94, 1963
FLOCKS, R.H.:	Radiation therapy for prostatic cancer J. Urol. 100:680-82, 1968
FRANKS, L.M.:	Latent carcinoma of the prostate J. Path. u. Bact. 68:603-16, 1954
FROHMÜLLER, H. und G.J. THOMPSON:	Transurethrale Prostata-Resektion mit dem Thompson-Resektoskop Urologe 1:171-74, 1962
GACA, A., H.E. KÖHNLEIN und H. KÖTTGEN:	Der Prostatakrebs und seine Prognose unter Honvanbehandlung Med. Welt 15:961-67, 1968
GAYNOR, E.P.:	Zur Frage des Prostatakrebses Virchows Arch. path. Anat. 301:602-52, 1938

HANSCHKE, H.J., K.KÖNIG und W.CASPAR: Spätergebnisse der Behandlung des Prostatakarzinoms
Dtsch.med.Wschr. 47:2271-74, 1968

v.HAYEK, H., P.KOLLE und E.SCHMIEDT: Zur Behandlung und Prognose des Prostatacarcinoms
Münch.med.Wschr. 109:1444-47, 1967

HEER, H. und P.TSIMITAKIS: Das Prostatakarzinom und seine Behandlung
Urol.int. 13:74-110, 1962

HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten
11.Auflg., 1969
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

HOLTGREWE, H.L. und W.L.VALK: Factors influencing the mortality and morbidity of TU-prostatectomy: a study of 2015 cases
J.Urol. 87:450-59, 1962

HOLTGREWE, H.L. und W.L.VALK: Late results of TU-prostatectomy
J.Urol. 92:51-55, 1964

HUGGINS, C. and C.F.HODGES: Studies on prostatic cancer. I.The effect of castration, of oestrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate
Cancer Res. 1:293-97, 1941

JAMESON, R.M.: Prostatic abscess and carcinoma of the prostate
Brit.J.Urol. XL:3, 288-92, 1968

JEWETT, H.J.: Radical perineal prostatectomy for cancer of the prostate: an analysis of 190 cases
J.Urol. 61:277-80, 1949

JEWETT, H.J.: Radical perineal prostatectomy for carcinoma: an analysis of cases at Johns Hopkins Hospital, 1904-1954
J.amer.med.Ass. 156:1039-41, 1954

JEWETT, H.J.: Treatment of early cancer of the prostate
J.amer.med.Ass. 183:373-75, 1963

JÖNSSON, G.: Behandlung des Prostatakarzinoms mit Estradurin
Sep.abdruck aus Paracelsus
Fasc. 1, 1964

KLOSTERHALFEN, H.: Betrachtungen zur Behandlung des Prostatakarzinoms
Z.Urol. 51:680-89, 1958

KLOSTERHALFEN, H.: Die Behandlungsmethoden des Prostatacarcinoms
Ergebn.Chir.Orthop. 45:77-117, 1963
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg

KLOSTERHALFEN, H.: Die Diagnose des Prostatacarcinoms
Dtsch.med.Wschr. 89:2148-49, 1964

KOPPEL, M., D.R.MERANZE und M.B.SHIMKIN: Characteristics of patients with prostatic carcinoma
J.Urol. 98:229-33, 1967

MALATINSKY, E.: Bericht über das erste tschechischlowakisch-schwedisch-finnische Urologen-Symposion in Bratislava vom 28.-31.5.1969
Urologe 8:301, 1969

MELLINGER, G.T., D.GLEASON und J.BAILAR III: The histology and prognosis of prostatic cancer
J.Urol. 97:331-37, 1967

MELLINGER, G.T., J.BAILAR III und L.J.ARDUINO: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate
Surg.Gynec.Obstet. 124:1011-17, 1967

MOSTOFI, F.K.: zit. nach Nagel

NAGEL, R.: Internationales Symposion über die Behandlung des Prostata-Karzinoms
Berlin, 13.-15.11.1969
Aktuelle Urologie 1:69-74, 1970

NESBIT, R.M. und W.C.BAUM: Endocrine control of prostatic carcinoma and statistical survey of 1818 cases
J.amer.med.Ass. 143:1317-20, 1950

PALOMO, A.: Carcinoma of the prostate gland
J.Urol. 53:166-87, 1945

ROTHAUGE, C.F., J.E.WILDBERGER, G.SZASZ und V.GRAEF: Die Behandlung des Prostatacarcinoms in endokrinologischer Sicht
Urologe 8:237-39, 1969

SCHRÖDER, F.H.: 64.Jahrestreffen der American Urological Association
San Francisco, 9.-15.5.1969, Kongreßbericht
Urologe 8: 221, 1969

SCHRÖDER, F.H.: Die Behandlung des Prostatacarcinoms. Bericht über das Internationale Symposion, Berlin, 13.-15.11.1969
Urologe 9:68-73, 1970

SCHWARZER, O.: Der Wert der perinealen Punktion in der Diagnostik des Prostatacarcinoms
Chirurg 39:555-59, 1968

SCOTT, W.W.: An evaluation of endocrine therapy plus radical perineal prostatectomy in the treatment of advanced carcinoma of the prostate
J.Urol. 91:97-102, 1964

SMITH, D.: Allgemeine Urologie
1.Auflg., 1968
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien

SÖKELAND, J.: Prostatakarzinom
Med.Klin. 65:1113-14, 1970

STAEHLER, W.: Klinik und Praxis der Urologie
1.Auflg., 1959
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

SULLIVAN, T.J., E.B.GUTMAN und A.B.GUTMAN: Theory and application of serum acid phosphatase determination in metastasizing prostatic carcinoma;early effects of castration
J.Urol. 48:426-58, 1942

SZENDRÖI, Z. und F.BALOGH: Der Prostatakrebs
Akadémiai Kiadó, Budapest, 1965

TWINEM, F.P. und A.DAVALOS: Radical surgerey in prostatic carcinoma
J.Urol. 61:575-80, 1949

VEELKEN, D. und H.W.L. MÜLLER-MARIENBURG: Indikation und Erfahrungen bei der suprapubischen Prostatektomie nach Harris Hryntschak im hohen Greisenalter Z.Urol. 61:555-60, 1968

VOSS, H. und R.HERRLINGER: Taschenbuch der Anatomie Bd.II/III, 11.Auflg., 1962 G.Fischer Verlag, Stuttgart

WALTHARD, B.: Die Häufigkeit und Histogenese des Prostatakarzinoms Z.urol.Chir. 43:483-96, 1937

WILDBOLZ, H.: Lehrbuch der Urologie 3.Auflg., 1952 Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg

YOUNG, H.H.: The cure of cancer of the prostate by radical perineal prostatectomy (prostatoseminal vesiculectomy):history, literature and statistics of Young's Operation J.Urol. 53:188-252, 1945

Lebenslauf

Am 13. August 1943 wurde ich, Jörg Leithe, als Sohn des Dr. Ing. Fritz Leithe und seiner Ehefrau Ilse, geb. Gülcher, in Kleve am Niederrhein geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Bochum, anschließend bis 1957 ebenfalls in Bochum eine neusprachliche Oberschule.

Von 1957 bis zum Abitur 1963 ging ich auf ein mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium in Wolfenbüttel/Niedersachsen. Anschließend wurde ich zum verkürzten Grundwehrdienst zur Bundeswehr eingezogen. Die Entlassung erfolgte zu Ostern 1964 als Fahnenjunker d.R..

Vom SS 1964 bis zum SS 1968 studierte ich an der Cristian-Albrechts-Universität zu Kiel, wo ich im SS 1965 das Vorphysikum und im WS 1967/68 das Physikum bestand. Seit dem WS 1968/69 studierte ich an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, wo ich im SS 1971 mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen abschloß.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt habe und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Jörg Leithe

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10